I. Triandaf O.C. Mungiu

ASPECTE ACTUALE DE CLINICĂ ȘI TERAPEUTICĂ FARMACOLOGICĂ

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ - BUCUREȘTI, 1982

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI ÎNVĂȚĂMÎNTULUI

Prof. dr. doc. **I. TRIANDAF**

Dr. O. C. **MUNGIU**

ASPECTE ACTUALE DE CLINICĂ ȘI TERAPEUTICĂ FARMACOLOGICĂ

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ, BUCUREȘTI

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Locul central pe care îl ocupă medicina internă în pregătirea viitorului medic, caracterul ei integrativ, fac necesară urmărirea continuă a progreselor în diverse domenii ale acestei discipline de bază.

În acest scop, plecînd de la unele date clasice, am considerat utilă discutarea unor aspecte controversate, prezentînd informații recente din literatura de specialitate la care se adaugă și experiența clinicii a II-a Medicală din Iași.

Capitolele de farmacologie clinică — voit sintetice — au în primul rînd rolul de a reaminti studenților și tinerilor medici cărora li se adresează acest volum că, pentru executarea unui act farmacoterapeutic corect, este necesară, în primul rînd, o temeinică informare farmacologică.

Exprimăm gratitudinea noastră colaboratorilor noștri directi dr. Mihai Frasin și dr. Gh. Balan pentru sprijinul acordat la selecționarea din materialul cursului postuniversitar a unor capitole și la alcătuirea formei actuale a materialului prezentat.

Deși la baza temelor incluse în prezentarea de față a stat un bogat material bibliografic, el a fost intenționat selectat și redus, avînd astfel predominant un rol orientativ.

Conștienți că această lucrare este perfectibilă, rămînem în continuare recunoscători tuturor acelora care, prin observațiile și sugestiile făcute asupra formei sau conținutului acestui volum, vor contribui la îmbunătățirea calității viitoarelor teme prezentate.

Autorii

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

1. **Patologie imunologică pulmonară** 9
   Clasificare; mecanisme imunologice 9
   Reacţii de hipersensibilizare de tip I 12
   Reacţii de hipersensibilizare de tip II sindrom Goodpasture 26
   Reacţii de hipersensibilizare de tip III. Alveolitele alergice 30
   Infiltrate pulmonare cu hipereozinofilie 32
   Complementul şi manifestările pulmonare din colagenoze 33

2. **Emfizemul pulmonar** 34
   Generalităţi. Clasificare 34
   Etiopatogenie 35
   Emfizemul bulos 38

3. **Fibrozele pulmonare** 43
   Generalităţi. Clasificare 43
   Aspecte clinice 44
   Patogenie 45
   Diagnostic 46
   Evoluţie 46
   BIBLIOGRAFIE 46

4. **Tulburările de ritm** 50
   Date anatomice privind sistemul excitoconducător al inimii 50
   Elemente de electrofiziologie 54
   Rolul SNV şi al SNC în geneza aritmiilor 56

5. **Aportul explorărilor endocavitare în diagnosticul şi tratamentul tulburărilor de ritm** 61
   Istoric 61
   Metodele de explorare statică 61
   Tratamentul prin electrostimulare atrială al tahicardiilor prin mecanism de reintrare 63

6. **Nodulul sinuzal şi patologia sa.** Sindromul sinusului bolnav 66
   Generalităţi 66
   Aspect clinic 67
   Etiologie 68
   Tratament 70

7. **Tahicardiile supraventriculare** 72
   Tahicardia paroxistică atrială de focar ectopic 72
   Tahicardiile prin reintrare 73

Scanned with OKEN Scanner

8. **Tulburările de excitabilitate ventriculară** . . . 74
Etiologie . . . 74
Principalele tipuri de tahicardie ventriculară . . . 75
Patogenie . . . 76
BIBLIOGRAFIE . . . 78

9. **Miocardite, cardiomiopatii și tumori cardiace** . . . 80
Miocarditele . . . 80
Cardiomiopatiile . . . 81
Tumorile inimii . . . 83
BIBLIOGRAFIE . . . 84

10. **Hepatopatiile cronice** . . . 85
Hepatita cronică . . . 85
Etiologie . . . 86
Clasificare . . . 90
Hepatopatia alcoolică . . . 93
Hepatita medicamentoasă . . . 100
BIBLIOGRAFIE . . . 102

11. **Pancreatita cronică** . . . 103
Etio-patogenie . . . 103
Aspect clinic . . . 105
BIBLIOGRAFIE . . . 106

12. **Diabetul zaharat** . . . 107
Istoric . . . 107
Definiție. Terminologie . . . 108
Etiopatogenie . . . 108
Fiziopatologie . . . 110
Simptomatologie . . . 112
Clasificare . . . 112
Complicațiile diabetului zaharat . . . 116
Stările hipoglicemice . . . 120
BIBLIOGRAFIE . . . 122

13. **Guta (Hiperuricemia)** . . . 123
Generalități. Etiologie . . . 123
Diagnostic . . . 124
Complicații . . . 125
Tratament . . . 125
BIBLIOGRAFIE . . . 128

14. **Sistemul encefalin-endorfinic. Implicații fiziologice și clinice** . . . 130
Istoric . . . 130
Identificare și structură . . . 130
Distribuția în organism . . . 131
Efecte farmacologice . . . 132
Mecanism de acțiune . . . 132
Roluri fiziologice și fiziopatologice . . . 133
Implicații clinice și terapeutice . . . 134
BIBLIOGRAFIE . . . 134

15. **Cercetarea clinică a medicamentelor. Stadiul actual** . . . 130
Etape preliminare cercetării clinice . . . 136
Cercetarea clinică . . . 137

Scanned with OKEN Scanner

Reglementări privind medicamentul nou în R. S. România 141
BIBLIOGRAFIE 142

16. **Farmacocinetică clinică** 143
Variații de absorbție a medicamentelor 143
Variații de distribuție a medicamentelor 145
Variații de metabolizare și eliminare a medicamentelor 145

17. **Diagnosticul reacțiilor adverse la medicamente** 147
Etiologie 147
Factori ce favorizează apariția efectelor adverse 148
BIBLIOGRAFIE 149

18. **Farmacodinamia clinică a etanolului** 150
Efecte la nivelul SNC 150
Efecte la nivelul aparatului respirator 151
Efecte la nivelul aparatului cardiovascular 151
Efecte la nivelul tractului gastrointestinal 152
Efecte asupra ficatului și metabolismelor 153
Efecte asupra sistemului endocrin 153
Efecte asupra aparatului urinar 153
Efecte asupra funcțiilor sexuale 153
Efecte asupra mușchilor scheletici 154
Efecte locale 154
BIBLIOGRAFIE 154

19. **Interacțiuni medicamentoase** 155
Definire, clasificare după mecanismul de acțiune 155
Interacțiunile antibioticelor 159
Interacțiunile antihipertensivelor 160
Interacțiunile diureticelor 162
Interacțiuni farmacologice ale etanolului 164
BIBLIOGRAFIE 167

20. **Neopatologie medicamentoasă** 169
BIBLIOGRAFIE 173

Scanned with OKEN Scanner

1.

PATOLOGIE IMUNOLOGICĂ PULMONARĂ

CLASIFICARE; MECANISME IMUNOLOGICE

În ultimii ani studiile de imunologie pulmonară au constituit obiectul a numeroase cercetări. Ele au demonstrat că afectarea plămînului se produce patogenetic după modelul reacțiilor imunologice stabilite în clasificarea din 1968 a lui Gell și Coombs.

După Gell și Coombs, mecanismele de reacție imunitară pot fi sistematizate în patru tipuri principale: reacțiile serice de tipul I, II și III, mediate de imunoglobuline și reacția de tip IV, care este mediată celular.

1. Reacția de tip I, anafilactică, este determinată de IgE sau reagine. Reaginele se deosebesc de celelalte imunoglobuline prin capacitatea lor de a se fixa pe celule, sensibilizîndu-le. În acest tip de reacție sînt implicate mastocitele, polinuclearele bazofile și bazofilele tisulare.

Antigenul declanșator al reacției imunitare se cuplează cu IgE pe suprafața celulelor țintă. Această reacție declanșează fenomene membranare care prin eliberare de amine vasoactive determină degranularea celulară. În afară de aceasta se produce concomitent și o eliberare de histamină, heparină, serotonină, bradikinină, care vor determina manifestările specifice bolii.

Reacția de tipul I, denumită și reacție anafilactogenă, a fost descrisă pentru prima dată de Richet și Portier. Intensitatea reacției depinde de:

— cantitatea de antigen;

— numărul celulelor sensibilizate prin IgE;

— calea de pătrundere a antigenului în organism.

Acest tip de reacție poate fi sub dependență genetică, fapt dovedit de cercetările lui Bazaral, care pledează pentru un control genetic al producției de IgE. Intervenția factorului genetic ar fi posibilă și datorită unei predispoziții a substanțelor celulare purtătoare de situsuri pentru reagine, sau datorită unui răspuns neadecvat. Această reacție imună datorită unei modificări genetice a sensibilității se numește sensibilitate de tip atopic.

În cadrul acestor reacții s-au descris: șocul anafilactic, anafilaxia locală, rinita alergică, criza spasmodică, astmul bronșic, urticaria, dermita atopică.

Scanned with OKEN Scanner

Un fapt ce trebuie menționat este acela că în reacțiile anafilactice nu se întîlnește participarea antigenilor microbieni.

Reacția de tip II, citotoxică-citolitică: în acest tip de reacție imunoglobulinele reacționează cu antigenele celulare de suprafață, în reacție intervenind și complementul ce acționează litic asupra celulei țintă.

Celula purtătoare de antigene sau celula țintă poate fi circulantă sau tisulară. Anticorpul este reprezentat de IgG sau IgM și se cuplează cu antigenul celular, reacția fiind urmată de fixarea complementului.

Importanța reacției citotoxice-citolitice este dependentă de raportul cantitativ între antigen și anticorp, de doza de complement fixată și de cantitatea de antigen fixată pe celula țintă.

În cadrul acestui tip de reacție se înscriu:

— tiroidita *Hashimoto;*
— anemia hemolitică;
— agranulocitoza;
— purpurele.

Acest tip de reacție este implicat și în reacțiile de eliminare a grefelor tisulare, însă aici participă predominant mecanismul de imunitate celulară, reacția de tip IV.

Reacția de tip III sau reacția complexelor imune toxice: în anumite situații complexele antigen-anticorp pot deveni toxice tisulare cu sau fără fixare de complement. Astfel se realizează în circuitul sanguin complexe circulante care se pot depozita pe pereții vaselor, ca în boala serului, sau în spațiile perivasculare, ca în fenomenul Arthus.

În fenomenul Arthus, interacțiunea antigen — anticorp este tisulară. Complexele formate precipită în jurul vaselor mici determinînd reacții inflamatorii, edem, hemoragie și necroză.

Gravitatea leziunilor este în funcție de cantitatea de antigen și de complement activat.

Formele de manifestare a reacției de tip Arthus depind de calea de pătrundere a antigenului în organism. În patologia pulmonară acest tip de reacție este întîlnit în astmul bronșic cu precipitine, în aspergiloza bronșică și în alergozele alveolare extrinseci.

Reacția de tip IV, sau de hipersensibilitate mediată celular, este o reacție de tip întîrziat.

Acest tip de reacție constituie modul de răspuns imunitar al organismului împotriva agenților infecțioși și este asemănător cu fenomenul de rejet al unei grefe.

Fenomenul de mai sus este indus de limfocitul T specific, sensibilizat, care reacționează cu antigenele din unul sau mai multe sedii tisulare, realizînd infiltratul monocitar.

Mediatorii limfocitari eliberați (l i m f o k i n e l e) sînt responsabili de majoritatea proceselor patologice, deși s-a demonstrat că limfocitul T poate liza direct numai anumite celule purtătoare de antigene.

Prezentarea schematică a acestor forme de reacție imunologică este utilă pentru explicarea anumitor fenomene patologice. La nivelul organismului uman se pot asocia mai multe mecanisme de reacție. În cadrul acestor asocieri se notează frecvent fenomene de cooperare între macrofag și limfocitul specific sensibilizat, ca și între macrofag, limfocitul T și limfocitul B.

Scanned with OKEN Scanner

În desfășurarea proceselor imunologice, un moment esențial este intervenția complementului, sistem de proteine ce joacă un rol important în procesele morbide imunitare. Complementul sau alexina din ser reacționează cu complexele antigen-anticorp determinînd efecte citotoxice-citolitice asupra celulelor „țintă".

Activarea complementului se face pe două căi:
— pe *calea clasică* și
— pe *calea alternă*.

În calea clasică s-au descris trei etape fundamentale:
— recunoașterea,
— activarea enzimatică și
— liza celulară.

Recunoașterea — este etapa în care C_1 intervine prin subunitatea C_{1q}.

În etapa a II-a sau *enzimatică* sînt implicate componentele $C_{1, 4, 2, 3}$, etapă de activare ce se desfășoară după următoarea secvență.

După ce fragmentul C_{1q} se fixează la imunoglobulina anticorp, se transformă în C_{1r}, apoi în C_{1s} și în final în C_{1s}-esteraza.

Odată formată, C_{1s}-esteraza își exercită activitatea pe două substrate naturale, C_2 și C_4, formînd complexul $C_{1, 4, 2}$ dotat cu activitate enzimatică, denumit și C_3-convertaza.

C_3-convertaza acționează asupra C_3, împărțindu-l în două fragmente:
— C_{3a} — un fragment mic, dotat cu proprietăți anafilactice și imunotactice, care intervine în răspunsul inflamator;
— C_{3b} — care împreună cu complexul $C_{4, 2}$ formează un sistem denumit C_5-convertaza (peptodaza C_3 dependentă).

C_5-convertaza acționează la rîndul ei asupra C_5 pe care îl clivează în două fragmente:
— C_{5a} — dotată cu proprietăți anafilotoxice și chimiotactice;
— C_{5b} — ce se fixează pe membrana antigenică și care împreună cu C_6, C_7, C_8, C_9 lizează celula țintă.

Se poate spune că fragmentarea moleculelor C_3 și C_5 exprimă de fapt cele trei proprietăți ale complementului:
— opsonizarea C_{3b};
— citoliza C_{5b};
— inflamația C_{3a}, C_{5a}.

Calea alternă de activare a complementului presupune intervenția unor multipli factori; în final se ajunge, de asemenea, la o C_3-convertază ce va acționa pe C_3 fragmentîndu-l în C_{3a} și C_{3b}. Secvența ulterioară a reacției este cea descrisă în calea clasică.

Intervenția complementului în patologia pulmonară, legată de reacțiile de hipersensibilizare, a constituit obiectul de studiu a numeroase lucrări în ultimii ani.

După Turiaf, patologia pulmonară corespunzătoare reacțiilor de hipersensibilizare se încadrează în secvențele următoare:

— reacțiile de *tip I*, IgE-dependente, sînt implicate în astmul bronșic, în coriza spasmodică și în traheitele alergice;

— reacțiile de *tip II*, citotoxic-citolitic, intervin în bronșita cronică, emfizemul pulmonar idiopatic și secundar, în tuberculoza pulmonară a adultului și în sindromul Goodpasture;

Scanned with OKEN Scanner

— reacţiile cu complexe precipitante sau de *tip III* sînt descrise în astmul cu precipitine, în aspergiloza bronşică şi alergozele vasculare extrinseci;

— reacţiile de hipersensibilizare de *tip IV*, mediate celular, sînt implicate în alergia tuberculinică în infecţii respiratorii virale, micoze şi în diferite afecţiuni parazitare.

REACŢII DE HIPERSENSIBILIZARE DE TIP I

Frecvenţa

În patologia pulmonară, acest tip de reacţie este reprezentat clinic de astmul bronşic.

Definiţiile astmului bronşic includ simptome clinice (crize de dispnee expiratorie şi wheezing) şi date fiziopatologice (stenozarea spastică a căilor aeriene, edem şi hipersecreţie bronşică). Această afecţiune are un determinism multifactorial, în care un rol important le revine factorilor alergici.

Frecvenţa astmului este diferit raportată în diverse zone geografice. Astfel, astmul este o afecţiune rară în ţările subdezvoltate (0,3% la populaţia adultă) şi 0% la eschimoşi şi la indienii din Canada. În schimb, în ţările industrializate se raportează o frecvenţă ridicată:

— S.U.A. şi Australia 4,9—9,9% (J. C. Saltiel, M. Bienta 1979);
— Ţările Scandinave 1,4—3,3%;
— Anglia 2% (Seaton A., 1977);
— Ţările latine 0,7—2%;
— Ţările asiatice 0,5%.

Din studiile statistice de morbiditate rezultă deci că astmul bronşic este dependent de factorii geografici, de urbanizare, poluare sau de alţi factori din mediul ambiant.

O singură excepţie statistică notabilă o constituie populaţia puternic consanguină din arhipelagul britanic Trinstan da Cunha din Atlanticul de sud, unde astmul înregistrează o frecvenţă de 32% (Cl. Molina, J. C. Cheminot, J. Brun, 1979).

După Crofton, jumătate din cazurile de astm bronşic se întîlnesc între vîrstele 10 şi 40 de ani. Limitele la care poate apărea astmul sînt cuprinse între 2 şi 1/2—60 ani.

Considerat ca o boală a civilizaţiei, astmul bronşic a rămas din punct de vedere etiopatogenetic încă neexplicat, deoarece în declanşarea unei crize de astm şi în întreţinerea bolii intervin, în grade deosebite, o serie întreagă de factori generativi.

Privit din punct de vedere etiologic, astmul bronşic poate fi considerat ca o boală eterogenă al cărei numitor comun este o hiperiritabilitate nespecifică a arborelui traheo-bronşic. Necesităţi clinice şi epidemiologice fac însă necesară o clasificare a formelor de astm, clasificare dificilă datorită greutăţilor ce apar deseori în delimitarea variatelor forme clinice de astm.

Astfel, clasificările în astm extrinsec şi intrinsec, neinfecţios şi infecţios, alergic sau nealergic, utilizate în timp de diverşi autori, s-au dovedit artificiale datorită posibilităţii intricării diverşilor factori etiopatogenici.

Scanned with OKEN Scanner

De aceea în ultima vreme se acceptă, cu rezerve, o clasificare a astmului bronşic în astm *alergic* şi *idiosincratic*.

Astmul alergic are la bază în 25—30% din cazuri mecanisme imunologice şi apare la indivizi în a căror familie există antecedente de boli alergice şi la care se găsesc niveluri crescute de IgE în ser. Acest tip de astm, frecvent la copii şi tineri, are adeseori un caracter sezonier.

Astmul idiosincratic apare la indivizi fără antecedente alergice, cu valori normale ale IgE şi cu teste cutanate negative. Afecţiunea poate debuta ca un guturai urmat apoi de simptome clasice ca: respiraţie şuierătoare (wheezing) şi dispnee cu durată de zile sau săptămîni.

Menţionînd că aceste două categorii nu includ astmul aşa-zis „infecţios" sau cel derivat din bronşitele cronice, atragem atenţia asupra faptului că la indivizii adulţi, care devin astmatici, există la bază o etiologie complexă, în general fără componenţă alergică.

Astmul poate fi provocat de o multitudine de stimuli exogeni sau endogeni, pătrunşi prin căile aeriene, dar şi prin alte căi, factori fiziologici (efortul) sau patologici (infecţii), factori fizici (de natură profesională sau ambientală) sau psihologici, care sînt sumarizaţi în tabelul următor.

Tabelul nr. 1

Stimuli implicaţi în provocarea astmului bronşic

Categoria de stimuli	Exemple de stimuli	Observaţii privind modul de producere
Alergici	*Inhalanţi* — praf de casă — fulgi — polenuri — mucegaiuri — peri de animale — făină *Prin ingestie* — alimente *Diverşi* — proteze — plombe	– Alergenul trebuie să acţioneze în concentraţie relativ mare o anumită perioadă de timp; – Odată instalată sensibilizarea, pacientul declanşează criza de concentraţii minime de antigen; – Se pare că există o acţiune duală a stimulilor în mucoasa bronşică (această reacţie favorizînd pătrunderea antigenului în straturile profunde ale submucoasei), cît şi o acţiune asupra receptorilor vagali de la acest nivel, cu provocarea bronhoconstricţiei.
Farmacologici	Aspirină Indometacin Aminofenazonă Penicilină ş.a	– Criza se poate declanşa după doze mici (300 mg Aspirină); – Nu s-a putut demonstra un mecanism imunologic; – Reacţia ar putea fi idiosincratică, datorită unor analogi chimici utilizaţi în chimia alimentară.
Ambientali	Agenţi poluanţi (SO_2 ş.a.)	– Un mediu poluat în arii urbane, cu densitate mare, în care stagnează mase de aer ce pot agrava un astm, dar îl pot provoca şi *de novo;* – Mecanismul poate fi idiosincratic sau toxic direct.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 1 (continuare)

Categoria de stimuli	Exemple de stimuli	Observații privind modul de producere
Profesionali	„astmul blănarilor", brutarilor, tăbăcarilor, cosmeticienilor, tîmplarilor de mobilă (peste 100 de profesiuni)	– Posibil imunologic prin formarea unei IgE specifice; – Posibil prin folosirea unor substanțe direct bronhoconstrictoare; – Prin stimularea directă sau reflexă a căilor aeriene se pot activa formele de astm latent, sau se poate agrava astmul.
Infecțioși	*Viruși* — sincițial — gripal — paragripal *Microbi*	– Faptul că, după o infecție virotică, răspunsul la substanțe bronhoconstrictoare este mult crescut, a evidențiat importanța mai mare a factorilor virali decît a celor microbieni în producerea astmului.
Fiziologici	Efortul fizic	– Apare mai ales la copii; a) Se pare că s-ar datori mai ales scăderii temperaturii în căile aeriene, fapt ce ar demonstra sensibilitatea receptorilor, cauzînd bronhoconstricție; b) Este posibil ca un metabolit endogen să determine explozia mastocitului.
Psihologici	Sugestia	— Prin sugestie se pot obține atît înrăutățirea cît și îmbunătățirea stării unui astmatic. Acest mecanism de tip central se traduce periferic pe cale vagală.

O ierarhizare a factorilor etiologici poate fi făcută și după ponderea lor în determinarea bolii astmatice. Astfel, după acest criteriu deosebim:

— factori predispozanți — terenul

— factori declanșatori

— factori care determină localizarea procesului morbid la nivelul aparatului respirator.

Factori predispozanți

Terenul. După majoritatea autorilor factorii genetici au un rol important și sînt în raport direct cu vîrsta și cu alte circumstanțe predispozante. Astfel, după Rowe, factorii genetici pot interveni decisiv în producerea astmului numai pînă la adolescență, după aceea rolul decisiv este jucat de factorii de mediu. După Schwartz, astmul bronșic s-ar

transmite descendenților după modul autozomal dominant cu penetrație variabilă, iar după Rajka transmiterea genetică s-ar oferi după modul recesiv.

Modul în care intervin factorii genetici în determinismul astmului bronșic este raportat diferit.

Astfel, astmul bronșic a fost asociat cu sistemul HLA și genele cu răspunsul imun (Levine, Marsch și col.). Studiul sistemului HLA a arătat o incidență anormală a astmului la sistemul HLA A_1—B_8, HLA A_2—BW_{40} (Molina Cl., Cheminot J. C., Brun J. 1979) și la sistemul HLA D (Rachelefsky 1979).

Alte mecanisme prin care factorii genetici ar putea interveni în determinarea bolii astmatice ar fi:

— controlul producției de IgE specifice sau globale (Bazaral și col.);

— diferențierea sistemului limfocitar T (Michel și Soothill) care ține sub dependența sa și sinteza de IgA, scăzută în astm (Clat, Bousquet, Michel) și cea de IgE, care este crescută (Ishizaka).

Factori favorizanți

Sînt diferiți în funcție de vîrsta individului. Astfel, în viața intrauterină condițiile sarcinii ar avea repercusiuni foarte importante asupra dezvoltării imunitare.

Un deficit limfocitar T se notează la nou-născuții ce prezintă o întîrziere în maturitatea intrauterină. Tratamentul cu progesteron în cursul sarcinii interacționează cu timusul deprimînd fenomenele imunologice (Weintein).

La naștere orice traumatism poate induce tulburări nervoase sau imunitare ce pot permite dezvoltarea astmului bronșic (Salck).

În primele 6 luni de viață alimentația artificială ar favoriza dezvoltarea astmului la copii. În primii ani de viață sînt luați în considerație de asemenea factorii infecțioși, poluarea atmosferică (Khan), intervențiile chirurgicale (Charpin), factorii nervoși (structurarea unei personalități aparte) și factorii endocrini.

La vîrsta adultă, de asemenea, se pot lua în discuție factorii infecțioși și de iritație bronșică (tutunul, poluarea atmosferică) și factori neuro-hormonali (mai ales la femei).

În ceea ce privește factorul infecțios, există două alternative ale acestei relații: infecția factor determinant al astmului bronșic, sau infecția complicînd astmul în general evoluat.

Factori determinanți

Principalii factori determinanți sînt factorii atopici și alergici, dintre care pînă în prezent s-au descris o multitudine de antigeni (polenuri, fungi, praf de casă etc.). Nu se poate ști dacă expunerea la acești factori stă la originea astmului, *fiind responsabilă de persistența acestora și dezvoltarea bolii în timp.* Tuft consideră că astmul poate fi diferențiat într-un astm alergic în care relația antigen-alergen-astm bronșic este demonstrată, și un astm în care această relație nu este demonstrată, nealergic.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește *astmul alergic*, acesta poate fi cu IgE și cu IgG.

Identificarea naturii imunologice a unui astm bronșial presupune trei grupe de explorări:

— testele cutanate;

— dozarea IgE și altor imunoglobuline;

— testele de provocare.

Testele cutanate: există o relație strînsă între testele cutanate și IgE, corelație ce apare în majoritatea statisticilor pînă la 85%. Interpretarea acestor teste este însă dificilă, existînd reacții imediate ce nu sînt determinate de IgE, ci de o varietate aparte de IgG, IgG cu o sensibilitate de termen scurt *(short term sensitizing IgG)*.

Testele in vitro: dozarea IgE totale prin RIST (Radio-Imune-Sorbent-Test) sau a IgE specifice RAST (Radio-Alergo-Sorbent-Test) sînt examene mai exacte și care evidențiază un titru global crescut de IgE serie de prognostic favorabil. Există o bună corelație între creșterea IgE specifice, testele cutanate și cele de provocare.

Mai recent, studiul histaminei, dozarea histaminei și testul degranulării bazofilelor pot fi bine corelate cu testele cutanate și IgE.

Testele de provocare: sînt de fapt singurele teste care probează existența anticorpilor la nivelul mucoasei bronșice, capabili de a declanșa criza de astm bronșic.

O formă particulară este reprezentată de astmul extrinsec neatopic unde reacțiile imunologice sînt de tip III (fenomen Arthus cu anticorpi precipitanți). Reacțiile cutanate pozitive semitardive și testele de invadare de aspect întîrziat s-ar datori unor IgG STS (short term sensitizing IgG), medierea chimică fiind asigurată de alte substanțe vasoactive deosebite de mediatorii obișnuiți. Se pare că prezența de IgE ar avea un efect de „starter" asupra reacțiilor semitardive. Acest tip de astm mai poartă denumirea de astm cu precipitine și este întîlnit în cazul astmului profesional (Molina Cl., Cheminat J. C. Brun J.).

Este demonstrat că în etiologia astmului bronșic se intrică mai mulți factori *predispozanți* (genetici), *favorizanți* (starea sistemului nervos vegetativ, factori neuro-endocrini infecțioși, neuropsihici) și *determinanți* (alergici). Fiecare intervine cu o pondere mai importantă sau mai puțin importantă în declanșarea și dezvoltarea bolii astmatice. În ceea ce privește mecanismele patogenice ale astmului, ipoteze și teorii dintre cele mai acceptate astăzi sînt descrise în continuare.

Patogenia astmului bronșic

Mecanismele de producere a astmului bronșic sînt multiple, iar datele cu privire la etapele de declanșare a procesului bronhoconstrictor suscită încă numeroase contradicții. Implicarea unor factori umorali, ca și a unor factori de natură vegetativă este demonstrată, cu mențiunea că între acești factori pot exista atît legături directe (prin intermediul acelei celule „paznic" — mastocitul), cît și indirecte, prin procese de feed-back, care determină modularea eliberării și acțiunea unor substanțe endogene în cadrul etapelor succesive ce duc la bronhoconstricție.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul imunologic, folosit mai ales pentru explicarea producerii astmului de origine atopică (prin alergie atopică înțelegîndu-se tendința familială de îmbolnăvire pentru boli alergice ca eczeme, urticarie, rinite, astm), constă în proprietatea unei imunoglobuline specifice IgE de a se fixa pe mastocitele din arborele respirator și de a le transforma în ținte pentru antigen. Mastocitele, celule situate în mucoasa respiratorie, dar și perivenular în profunzime, au capacitatea ca, prin mecanisme imune sau neimune, să declanșeze eliberarea unor factori deosebit de activi farmacologic, care, acționînd în două direcții, determină un proces inflamator (influx de proteine plasmatice urmate de celule fagocitare specifice) și bronhoconstricție.

Mediatorii chimici ai acestei reacții de hipersensibilizare sînt proveniți din granulele mastocitare și se eliberează în urma reacției antigenului cu mastocitul sensibilizat. După eliberare, unii dintre acești mediatori acționează direct, alții fiind doar declanșatori ai eliberării altor factori mai mult sau mai puțin implicați în declanșarea crizei astmatice.

Ambele tipuri de mediatori (primari și secundari) sînt sistematizați în tabelul nr. 2, iar secvența evenimentelor imunofarmacologice în schema nr. 1.

Tabelul nr. 2

Mediatori biochimici ai hipersensibilizării imediate

Categorie	Mediator	Caracteristici — funcții
PRIMARI (preformați)	Histamina	Beta-imidazoliletilamină Crește permeabilitatea vasculară Bronhoconstricție (prin receptorii H_1)
	Serotonina	5-Hidroxitriptamina (5-HT) Crește permeabilitatea vasculară
	Factor chimiotactic eozinofilic al anafilaxiei (ECF-A)	Acizi terapeutici hidrofobici (GM=360—902) Atragerea și activarea eozinofilelor și neutrofilelor
	ECF intermediar	GM=1 500—3 000 Atragerea și activarea E
	NCF (factor chimiotactic neutrofilic)	GM=aprox. 750 000 (proteoglican acidic); atragerea și activarea neutrofilelor
	Heparina	GM=750 000 (proteoglican acid); activarea antitrombinei III; anticoagulant

Tabelul nr. 2 (continuare)

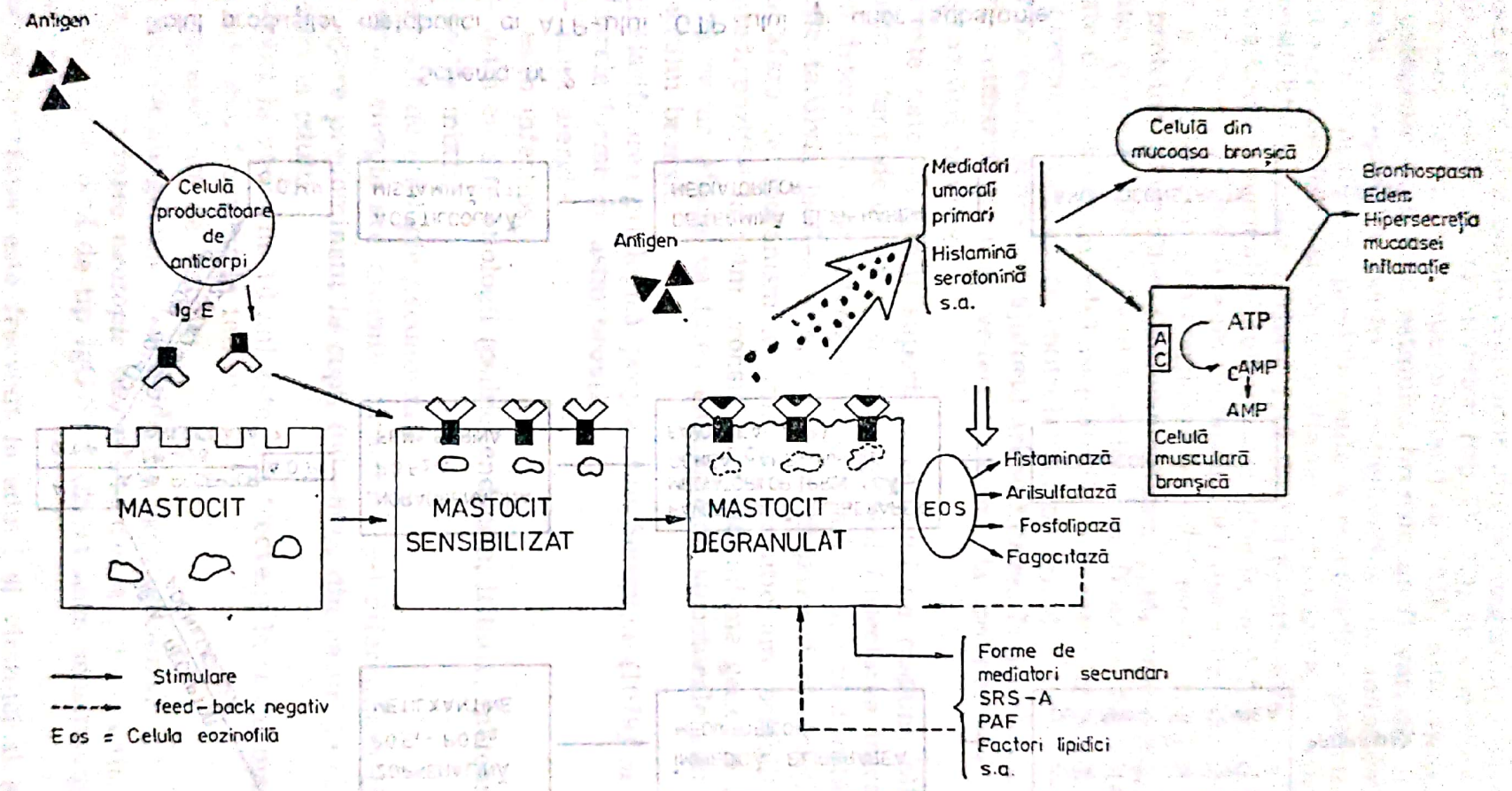
Categorie	Mediator	Caracteristici — funcţii
	Chimaza	GM=25 000 Acţiune proteolitică
	N-acetil-beta-glucozaminidaza	GM=150 000
	Arilsulfataza A	GM=115 000 Inactivează SRS-A
SECUNDARI (nestocaţi)	Substanţa lentă a anafilaxiei (SRS-A)	GM=400. Ester al sulfatului hidrofilic acid; contractă bronhiolele umane şi creşte permeabilitatea vasculară
	Factori plachetari activanţi (PAF)	GM=300—500; eliberează serotonina din plachete determinînd agregare plachetară.
	Factor chimiotactic lipidic	Produs al metabolismului acidului arahidonic; atracţia chimiotactică a neutrofilelor.

Mecanismul neuroumoral implică o serie de mediatori chimici legaţi de SNV (Ach, NA) precum şi dintre cei care intră în aşa-numita categorie a autacoizilor. Deşi mecanismul imunologic prezintă o importanţă majoră în apărarea organismului faţă de substanţele exogene, rolul sistemului adrenergic (prin intermediul receptorului beta) este considerat complementar. De aceea, în etiopatogenia astmului este implicată şi o disfuncţie a sistemului beta-adrenergic (prin defect de receptor sau adenilciclază).

Implicarea mesagerilor secunzi în eliberarea mediatorilor din mastocit sau în constricţia muşchilor bronşici este ilustrată în schema nr. 2, cu menţiunea că rolul receptorului alfa în patogenia astmului bronşic nu este deocamdată suficient de clar.

Histamina exercită asupra tonusului motor atît efecte directe, prin intermediul receptorilor H_1 cît şi indirecte prin reflexele (mediate colinergic) pe care le declanşează. Studii recente arată însă că la nivelul mastocitului ar exista şi receptori H_2, care, prin intermediul adenilciclazei, ar exercita un efect feed-back negativ asupra eliberării mediatorilor primari şi secundari.

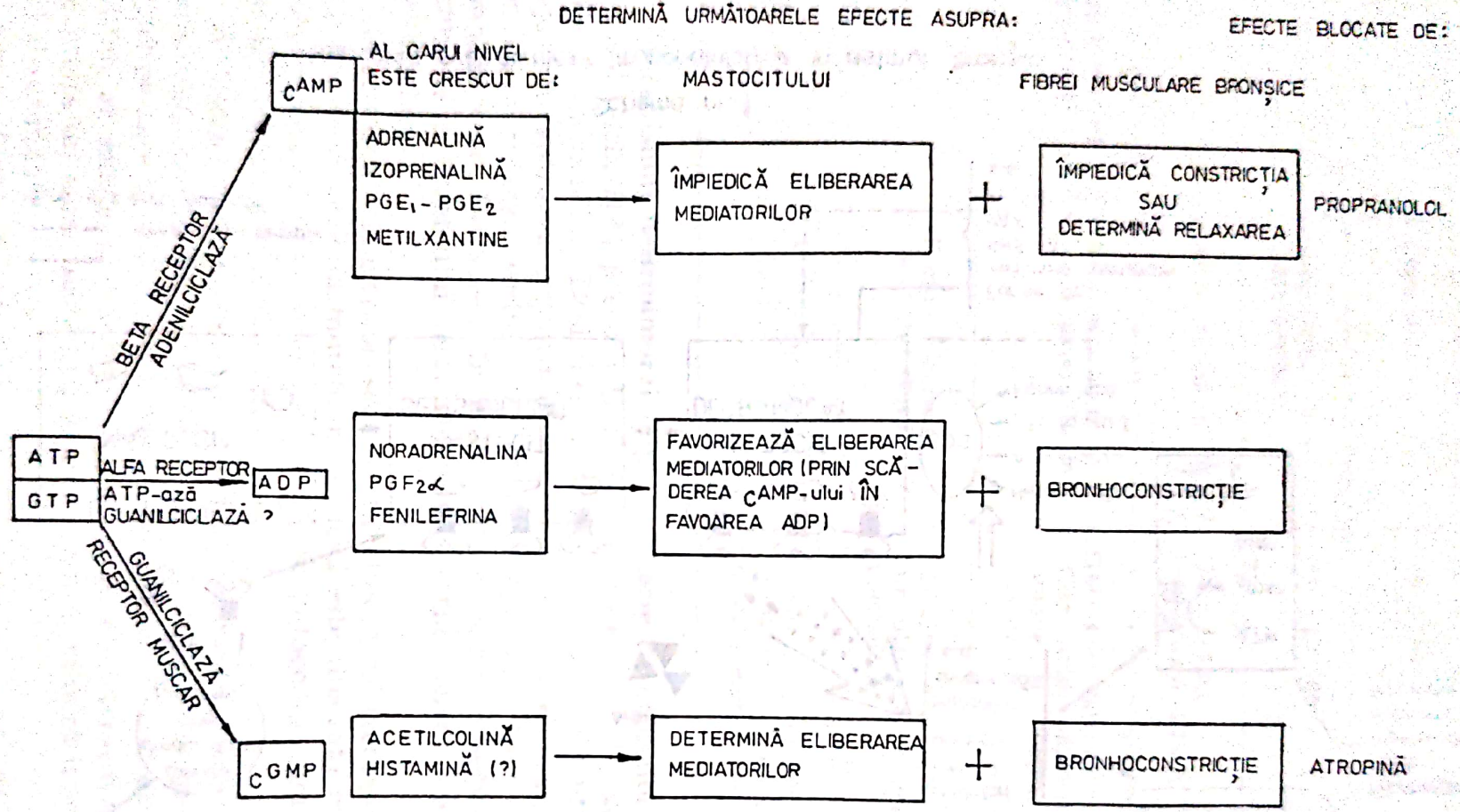
Aceste fapte vin să întărească presupunerea că histamina singură nu este suficientă pentru a explica desfăşurarea crizei de astm şi că alţi mediatori (cum este, de exemplu, SRS-A), asociaţi cu ea, ar avea



Schema nr. 1

Secvența evenimentelor imunopatologice în astmul bronșic

Scanned with OKEN Scanner



Schema nr. 2

Rolul produșilor metabolici ai ATP-ului, GTP-ului și unor substanțe bioactive asupra mastocitului și a fibrei musculare bronșice

rolul de a determina o eliberare secundară de diverse prostaglandine cu rol bronhoconstrictor și de creștere a permeabilității vasculare. Deoarece la om se găsesc în arborele respirator atît prostaglandine cu rol constrictor (tip PG F_2-alfa) cît și dilatator (tip PG E_2), se consideră că bronhospasmul s-ar datori unei superproducții de PGF_2 alfa. După Mathé, un factor patogenic posibil al astmului bronșic ar fi variația individuală a numărului receptorilor pentru prostaglandine în musculatura netedă bronșică, în sensul unei predominanțe a receptorilor pentru PG F_2 alfa. În acest sens pledează și observațiile conform cărora, la bolnavii astmatici, sensibilitatea căilor aeriene față de PG F_2-alfa este de 100—800 ori mai mare decît la normali. Căutînd să explice în mod fiziologic, ca o reacție de apărare evenimentele imunobiochimice din astmul bronșic, Mc Fadden Jr. și K. Frank Austen consideră că rolul mastocitului este de a mobiliza proteine plasmatice (imunoglobuline, complement ș.a.), eozinofile (fagocite) și neutrofile la locul reacției. Vor fi astfel fagocitate resturile rezultate din distrucțiile celulare (datorite enzimelor lizozomale eliberate), se va exercita o degradare controlată a proteinelor structurale lezate și a altor molecule active, cu ajutorul arilsulfatazei, N-acetil-beta-glucozaminidazei, chimazei, ș.a.) în vederea trecerii la proliferarea fibroblastică și a regenerării capilare.

Aceste date au oferit suport conceptului de răspuns bifazic de tip inflamator, fapt demonstrat și experimental (injectarea intradermică de antigen determină o bronhoconstricție inițială de scurtă durată, urmată de o reacție tardivă, la 6—8 ore, cu febră, dispnee și obstrucție bronșică).

În afară de mecanismele amintite, menționăm posibilitatea explicării predispoziției la astm bronșic, prin mecanisme genetice (enzimopatii genetice) ce ar afecta calitatea elementelor structurale sau funcționale ale tractului bronșic.

În clasificarea etiologică propusă de Seropian (1979) sînt deosebite următoarele forme de astm bronșic:

— astm alergic;
— astm infecțios;
— astm cu alte etiologii (psihic, endocrin, iritativ, meteorologic etc.);
— astm mixt;
— astm de etiologie necunoscută.

Astmul alergic are anumite caractere ce-l diferențiază și-l definesc:

— apare predominant la copil (60—80% din cazuri la copii, 8—30% din cazuri la adult);

— pînă la vîrsta de 10 ani este mai frecvent la sexul masculin, după 10 ani este mai frecvent la fetițe;

— antecedente de alergie;

— testele alergologice pot evidenția agentul cauzal.

Astmul extrinsec neatopic se caracterizează prin reacții imunologice de tip III cu anticorpi de tip IgG STS (short term sensitizing). Este astmul profesional.

Astmul intrinsec este frecvent la adulți și vîrstnici și se caracterizează clinic prin dispnee continuă. IgE serice sînt puțin crescute, iar testele cutanate sînt negative; frecvent, în ser s-au pus în evidență anti-

Scanned with OKEN Scanner

corpi anti-muşchi neted. Imunofluorescenţa biopsiilor bronşice evidenţiază prezenţa constantă a C_3 la nivelul membranei bazale.

Clasificarea etiologică a lui *Păun* deosebeşte următoarele forme clinice de astm bronşic: astm alergic, astm infecţios, astm nealergic cli-infecţios, astm mixt şi astm de etiologie necunoscută.

Astmul bronşic poate realiza diferite forme clinice în funcţie de vîrstă, deosebindu-se după acest criteriu: astmul la copil, la adolescent şi la vîrstnic.

De asemenea, s-au descris şi forme simptomatice:
— astmul cu dispnee continuă;
— astmul cu dispnee de efort;
— astmul intricat cu enfizem;
— astmul hemoptoic şi
— astmul bronşic cu hipertensiune arterială sistemică tranzitorie.

S-au descris şi asocieri morbide particulare prin frecvenţa lor, asocieri între astmul bronşic şi alte afecţiuni. Amintim asocierile: astm bronşic — boli de colagen (LEO, periarterita nodoasă); astm bronşic — alergoze vasculare (astmul Harkavy); astm bronşic — afecţiuni cutanate (eczemă, urticarie).

Aspectul clinic

Caracteristice pentru astmul bronşic sînt două manifestări clinice — wheezing-ul şi dispneea paroxistică şi trei modalităţi de prezentare — accesul (criza) de astm; atacul de astm; starea de rău astmatic (Crofton).

Criza (accesul) de astm. Aspectul clinic este foarte cunoscut: bradipnee expiratorie însoţită de wheezing, cu tuse şi expectoraţie care marchează sfîrşitul crizei.

Pentru o criză de astm trebuie însă precizată durata crizei, cu sau fără medicaţie, ceea ce permite aprecierea gravităţii afecţiunii: *minimă, medie* sau *maximă*.

Atacul de astm este definit drept o criză de astm care durează mai mult de 24 ore. Trebuie deosebit de:
— starea de rău astmatic — deoarece nu pune în pericol viaţa bolnavului;
— criza de astm.

Starea de rău astmatic (status asthmaticus) este o insuficienţă respiratorie acută care poate pune în pericol viaţa bolnavului. Apare brusc sau progresiv şi se caracterizează prin: dispnee intensă, permanentă, tahipnee, accese de dispnee pe un fond de dispnee permanentă, cianoză fără expectoraţie, cu tahicardie şi tensiunea arterială crescută.

Semnele de prognostic defavorabil sînt reprezentate de:
— creşterea tensiunii diastolice;
— tahicardie peste 120 bătăi/min;
— tahipnee peste 50 respiraţii/min;
— raluri foarte puţine.

Examenul obiectiv al bolnavului astmatic în criză evidenţiază un sindrom de hiperinflaţie aerică cu toracele blocat în inspir, hipersonoritate, e v i d e n t ă p r i n e m f i z e m, şi zgomote cardiace diminuate sau

Scanned with OKEN Scanner

dispărute şi bazele plămînilor coborîte. La ascultaţie se constată un inspir scurt cu expirul zgomotos, lung, raluri sibilante şi ronflante.

Investigaţiile de laborator evidenţiază elementele unei disfuncţii ventilatorii de tip obstructiv.

Forme clinice

Tentativele de sistematizare a astmului au fost şi sînt foarte numeroase, dar dintre acestea amintim pe cele mai recente.

Astfel, *R. Bollinelli* şi *P. Leophonte* (1979) clasifică clinic astmul deosebind:

— astmul paroxistic — astm caracterizat prin crize de dispnee expiratorie, fără jenă funcţională în perioada dintre crize;

— astmul cu dispnee continuă;

— astmul cu dispnee de efort — cu o patogenie neclară;

— astmul hipersecretant — caracterizat prin persistenţa între crize a unei hipersecreţii bronşice.

După criterii etiologice, *Scadding* deosebeşte trei categorii de astm bronşic:

— astmul reaginic extrinsec;

— astmul extrinsec nereaginic care cuprinde:
  — astmul cu precipitine,
  — astmul profesional,
  — astmul medicamentos;

— astmul intrinsec:
  — izolat,
  — asociat cu bronhopneumopatii obstructive acute sau cronice,
  — asociat cu boli generale şi/sau pulmonare.

Vialatte şi *Charpin* clasifică astmul în patru tipuri:

— tip I — o criză pe trimestru;

— tip II — o criză pe lună sau pe săptămînă:

— tip III — 50—60 de crize pe an;

— tip IV — o criză pe zi sau dispnee continuă diurnă şi nocturnă în absenţa tratamentului.

Tipul I şi II reprezintă un astm paroxistic uşor, tipul III—IV este un astm grav.

Evoluţie

În cursul evoluţiei astmului se pun următoarele probleme: astmul se modifică în sensul reducerii, se agravează sau este staţionar. Evoluţia nefavorabilă a astmului se poate face către:

— insuficienţă ventilatorie obstructivă, insuficienţă respiratorie hipoventilatorie, cord pulmonar cronic;

— suprainfecţii adăugate iterative şi

— moarte subită.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic

Clinica crizei de astm este foarte sugestivă pentru diagnostic, dar uneori se impune un diagnostic diferențial cu alte cauze de dispnee (vezi tabelul nr. 1).

Diagnosticul etiologic este însă dificil. Rareori se poate decela agentul cauzal, alergenul unic, care poate permite aplicarea unei terapii specifice ce poate vindeca astmul. De menționat că astmul devine polialergenic foarte precoce. În celelalte situații se obiectivează factorii infecțioși, disfuncțiile neuro-endocrine și factorii psihici care pot angaja o simptomatologie astmatică.

Prognostic

Prognosticul este mai favorabil dacă astmul apare sub vîrsta de 10 ani, dacă este monoalergic, dacă i se poate identifica alergenul și dacă nu sînt complicații. În celelalte cazuri (prezența altor manifestări alergice, prezența de complicații), prognosticul este și neprevizibil.

Tratament

Afirmația că nu există boală astmatică ci numai pacienți astmatici este un argument pentru o abordare terapeutică individualizată, în funcție de intensitatea și frecvența crizelor, precum și de predominanța unuia sau altuia dintre simptomele bronșice (bronhospasm, hipersecreție, edem).

Terapia astmului cuprinde un ansamblu de măsuri fizio- și farmacoterapeutice, care au ca scop combaterea și prevenirea repetării crizelor de astm bronșic.

Terapia crizei de astm. Numeroasele medicamente intervin eficient într-o criză astmatică. Acestea se pot grupa în următoarele categorii principale:

— *metilxantine* (aminofilina, teofilina, cofeina);

— *adrenomimetice* (adrenalina, efedrina) și dintre ele *betaadrenomimeticele* (izoprenalina, orciprenalina, isotharina, rimiterol, feneterol, salbutamol, terbutalina);

— *glucocorticoizi* pentru uz parenteral, per os sau sub formă de aerosoli (hidrocortizon, prednisolon, prednison, betametazon, beclometazon).

Medicamentele din primele două categorii acționează prin intermediul AMPc, xantinele blocînd enzima de metabolizare — fosfodiesteraza — cu creșterea concomitentă a AMPc, iar adrenomimeticele stimulînd enzima de sinteză — adenilciclaza. În ambele cazuri rezultatul este acumularea de AMPc, substanță care declanșează și întreține relaxarea mușchiului neted.

În afară de categoriile menționate, se mai folosesc în terapia crizei de astm, cu rezultate variabile, substanțe mucolitice, expectorante și sedative.

Redăm mai jos una dintre schemele de tratament ale crizei de astm (Palmer și Petrie, 1976).

Scanned with OKEN Scanner

A. *Bronhodilatatoare pe cale inhalatorie* (salbutamol, terbutalină, orciprenalină, izoproterenol, adrenalină).

B. *În caz de eşec se adaugă aminofilină* intravenos 10 mg/kg.

C. *Dacă nu apar semne de îndepărtare a crizei în două ore, se adaugă:*

— oxigenoterapie;
— antibiotice;
— fizioterapie;
— hidratare.

D. *Dacă după cîteva ore fenomenele persistă, se adaugă:*

— hidrocortizon intravenos 200—1 000 mg/zi în 1 500 ml ser glucozat izotonic continuat cu

— prednison 20—60 mg/zi cîteva zile, după care se recomandă trecerea la preparate cortizonice condiţionate sub formă de aerosoli (betametazonă, beclometazonă).

Nu trebuie uitat faptul că este necesară o perioadă de latenţă de aproximativ 6 ore pînă la apariţia efectului corticoizilor (timp necesar fixării pe receptorul citoplasmatic, migrării spre nucleu, derepresării ADN-ului şi sintezei unui ARN mesager care va determina sinteza proteinei efectoare), aşa că în acest timp terapia bronhodilatatoare trebuie continuată. Imediat ce pacientul are o stare clinică bună corticoizii se vor întrerupe. Dacă acest lucru nu este posibil se va face o administrare cronobiologică (care să ţină seama de evoluţia circadiană a corticoizilor endogeni, al căror nivel maxim este între orele 4—6 a.m.) şi se va trece de la administrarea orală la cea prin aerosoli. Nu trebuie subestimate cunoscutele efecte secundare serioase ale terapiei sistematice cu corticoizi şi nici faptul că administraţi la copii opresc procesul de creştere.

Alături de medicaţia bronhodilatatoare şi corticoterapie, la pacienţii cu starea de rău astmatic se recomanda asocierea unui antibiotic cu spectru larg (ampicilină sau tetraciclină) precum şi efectuarea unei antibiograme din spută; deşi infecţia poate să nu fie evidentă clinic (mai ales sub corticoterapie) ea poate fi un factor declanşant.

În tratamentul astmului este necesară evitarea sedativelor şi tranchilizantelor şi înlocuirea acestora cu o psihoterapie adecvată. Ţinînd seama de insuficienţa respiratorie vor fi contraindicate barbituricele, opiaceele, blocantele betaadrenergice şi parasimpatomimeticele.

Utilizarea expectorantelor şi mucoliticelor are valoare discutabilă. Se pot utiliza Bisolvon 3×1 cp/zi sau 3×2 ml/zi sau Alevaire 4—5 ml/zi. Cît despre acetil-cisteină (Mucosolvin), utilizarea acesteia determină bronhospasm, aşa încît folosirea ei se recomandă doar în asociere cu betasimpatomimetice (Salbutamol).

Formele de rău astmatic rezistente la toate mijloacele expuse mai sus vor fi îndrumate spre secţiile de reanimare, unde se va proceda la manevre adecvate (intubaţie traheală, aspiraţie bronşică etc.), monitorizare cardiacă.

Terapia astmului între crize. După revenirea din criză tratamentul umăreşte două aspecte:

1. menţinerea unei respiraţii normale şi evitarea prin mijloace terapeutice a apariţiei unei noi crize;
2. tratamentul etiopatogenic în măsura posibilului.

Pentru îndeplinirea dezideratelor primului aspect se recomandă pacientului evitarea factorilor declanşatori ai crizei (iritanţi bronşici, con-

Scanned with OKEN Scanner

diţii atmosferice nefavorabile, oboseală psihică şi fizică) şi utilizarea aerosolilor cu betaadrenomimetice singure sau asociate cu substanţe ce previn degranularea mastocitelor şi răspîndirea factorilor bronhoconstrictori (exemplu — cromoglicatul de sodiu, Intal). Un derivat nou cu proprietăţi atît antianafilactice cît şi antihistaminice este Ketotifenul (Zaditen — Sandoz). Din punct de vedere chimic este un derivat triciclic (benzocicloheptatiofen), capabil să exercite efecte stabilizatoare asupra mastocitelor şi să reducă treptat hiperreactivitatea bronşică. Este eficace şi în administrarea per os, ceea ce îl face acceptabil pentru tratamentul de lungă durată, mai ales la copii, unde este administrat ca sirop (doză medie 0,6 mg Ketotifen divizat în două prize zilnice).

Dacă pacientul este un astmatic mai vechi, atunci folosirea terapiei steroidice în aerosoli sau sistemic este o necesitate. Redăm mai jos o schemă tratamentului de menţinere în astm:

1. *Bronhodilatatoare* (inhalatorii orale; supradozarea este periculoasă determinînd aritmii). Orciprenalină, Salbutamol, Fenoterol, Teofilină. Dacă nu este eficient se adaugă:

2. *Cromoglicatul de sodiu* (sau Ketotifen) 20 mg×4 ori/zi inhalator; efectele se apreciază după minimum trei săptămîni de tratament. Dacă nu este suficient se adaugă:

3. *Corticosteroizi* (aerosoli): Betametazona, Beclometazona. În caz de eşec:

4. *Corticoterapie sistemică* (Prednison, Prednisolon, Hidrocortizon hemisuccinat).

Utilizarea corticoterapiei în aerosoli are avantajul evitării principalelor efecte adverse ale terapiei sistemice, dar predispune frecvent la apariţia candidozei bucale.

Tratamentul etiopatogenic cuprinde desensibilizarea specifică (atunci cînd alergenul poate fi identificat) sau nespecifică (reticulin, peptonă White, autohemoterapie). Ameliorările sînt de la cîteva luni la cîţiva ani.

Antihistaminicele au constituit o decepţie în terapia astmului, dînd unele rezultate numai în astmul alergic pur.

În astmul alergic fără identificarea alergenilor cauzali se mai utilizează Histaglobina, amestec de gammaglobulină şi histamină ce acţionează prin creşterea puterii histaminopexice a serului.

La copii, au dat rezultate bune metodele de vaccinoterapie şi autovaccinoterapie, care însă la adult dau rezultate inconstante. Se recomandă de asemenea exerciţii respiratorii cotidiene, cure climatice (Păltiniş, Sinaia, Predeal), eradicarea focarelor de infecţie, reorientarea profesională în cazul astmului profesional şi o psihoterapie adecvată prin eliminarea anxietăţii şi integrarea pacientului în activitatea socială.

REACŢII DE HIPERSENSIBILIZARE DE TIP II. SINDROMUL GOODPASTURE

Al doilea tip de reacţie de hipersensibilitate întîlnit în patologia pulmonară, reacţie de tip citotoxic-citolitic este caracteristică pentru sindromul *Goodpasture*.

Acest sindrom constă în asocierea unei glomerulonefrite proliferative extracapilare cu o alveolită hemoragică. Leziunile sînt determinate de anticorpi anti-membrană bazală.

Scanned with OKEN Scanner

În patologia umană, acest sindrom este rar întîlnit în Europa (1—2%) și mai frecvent în S.U.A. Mai frecvent sînt afectate vîrstele tinere. Bărbații sînt mai des expuși decît femeile.

Afecțiunea se datorește formării unor anticorpi antimembrană bazală glomerulară și alveolară; complexele antigen-anticorp determină fixarea complementului cu dezvoltarea leziunilor respective.

Argumente în favoarea patogeniei imune a bolii au fost aduse de modelele experimentale și de cercetările clinice.

Date experimentale

S-au descris mai multe modele experimentale ce reproduc leziunile sindromului Goodpasture: modelul Masugi, modelul Willaughby și Dixon și modelul Devulder.

Modelul *Masugi* determină producerea leziunilor glomerulare printr-un conflict antigen-anticorp cu fixarea de complement. Anticorpii antimembrană bazală glomerulară sînt preparați pe altă specie animală iar serul obținut se injectează la animalul care a furnizat materialul antigenic (extract de cortex renal). La injectarea de gammaglobulină preparată din ser, se obține la al doilea animal o glomerulonefrită proliferativă analoagă cu cea din sindromul Goodpasture. Reacțiile imunitare provoacă activarea complementului care determină modificări morfo-funcționale prin reacția imunologică de tip II (citotoxic-citolitic).

Modelul lui *Willaughby* și *Dixon* este realizat prin sensibilizarea iepurilor cu preparate de membrană bazală glomerulară de la șobolani. Iepurii astfel injectați vor dezvolta anticorpi anti-membrană glomerulară. Injectarea serului de iepure la șobolani va determina apariția unei glomerulonefrite difuze acute asociată cu leziuni de alveolită hemoragică și reacții hepato-splenice.

Argumentele pentru originea imunitară a bolii sînt:

— examenul în imunofluorescență evidențiază depozite liniare de imunoglobuline de-a lungul membranei bazale capilare pulmonare și renale, în reticulul splenic și sinusoidele hepatice;

— scăderea complementului;

— depozitele de imunoglobuline și complement care determină leziuni inflamatorii acute în plămîni, rinichi, ficat;

— gammaglobulinele de iepure marcate cu izotopi sînt dirijate și fixate electiv la rinichi, splină, ficat, plămîn.

Modul în care se realizează la diferite nivele leziunile membranei bazale a capilarelor (plămîn, rinichi, ficat, splină) este dependent de structura acestor capilare.

Astfel, capilarele pulmonare sînt de tip continuu, deosebindu-se de capilarele fenestrate renale, intestinale, hepatice și splenice. De asemenea, chiar și capilarele fenestrate sînt la rîndul lor de două tipuri:

— capilare discontinue în ficat, splină, măduva osoasă, cu joncțiuni intercelulare laxe de membrană bazală;

— capilare la nivelul intestinului, nefronului și glandelor endocrine în care s-au descris deschideri circulare între celulele endoteliale. Aceste deschideri sînt închise printr-un diafragm (Lockhart, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

În acest fel, vulnerabilitatea capilarelor renale și hepatice este mai mare decît cea a capilarelor pulmonare, care se pare că nu sînt direct accesibile anticorpilor circulanți.

Modelul *Devulder* folosește ca antigen membrana bazală de rinichi de șobolan și imunoseruri de iepure. Pentru a determina o alveolită hemoragică, acest autor practică a doua injecție de ser imun. Leziunile pulmonare obținute sînt caracterizate printr-o alveolită hemoragică difuză cu depozite de fibrină și hematii în alveolă și alterarea septului alveolar. Se notează o proliferare fibroblastică interstițială, liza membranei bazale și a fibrelor elastice cu depozite de IgG și C_3.

La nivel glomerular, se observă liza membranei bazale, exsudate fibrinoase în spațiul glomerular extracapilar, proliferarea celulelor mezangiale și epiteliale ale glomerulului.

Intervenția complementului în acest tip de reacție citotoxic-citolitic este dovedită și de variația titrului complementemiei. Consumul de complement evoluează în două faze: o primă fază imediat după injecție, cînd nivelul complementului seric scade, după care la 2—3 zile complementul crește, pentru a urma o a doua fază de scădere a complementemiei și importante reacții antigen-anticorp.

Dacă în loc de IgG se folosește doar fragmentul Fab, acesta se fixează pe situsurile antigenice însă *nu fixează complementul*. Se produce astfel o formă atenuantă de boală.

Complementul determină producerea leziunilor prin următoarele secvențe:

1) acțiunea directă litică asupra membranei bazale, a țintelor de fixare prin fracțiunile C_7, C_8, C_9;

2) acțiune litică indirectă prin intermediul polinuclearelor, datorită factorului chemotactic. Polinuclearele, desfășurîndu-se de-a lungul membranei bazale, determină obstrucția capilarelor, iar prin enzimele lizozomale eliberate, angajează leziuni glomerulare inflamatorii. Liza glomerulară determină proliferare epitelială și depozite de fibrină, aspecte caracteristice glomerulo-nefritelor maligne extracapilare. Blocarea polinuclearelor prin agenți citotoxici previne modificările patologice. În această reacție este implicat și mastocitul care eliberează mediatori ce intervin în procesele inflamatorii și de permeabilitate capilară;

3) fracțiunea C_3 sau reacția antigen-anticorp direct determină și procese de coagulare prin intermediul plachetelor sanguine.

Date clinice

Cauzele apariției anticorpilor sînt necunoscute în patologia umană. Ipotezele patogenice presupun intervenția unor:

— agenți virali sau bacterieni cu reacții antigenice pe structuri de membrană bazală, realizînd anticorpi anti-membrană bazală;

— factori infecțioși, chimici (solvenți organici), în special inhalați, care pot determina modificarea structurilor capilarelor pulmonare cu apariția de autoanticorpi;

— agenți infecțioși sau/și chimici care acționînd pe peretele capilar eliberează antigene anormale;

— antigene ale membranei bazale de origine endogenă eliberate printr-o agresiune microbiană sau toxică.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenia acestui sindrom este de asemenea discutabilă. Cauza asociată a leziunilor renale și pulmonare nu se cunoaște, însă se știe că leziunile pulmonare precedă întotdeauna pe cele renale. Uneori, după binefrectomie modificările pulmonare se atenuează și dispar. Există probabil determinanți antigenici comuni între membrana bazală alveolară și glomerulară.

Leziunile glomerulare cu proliferare extracapilară au la bază ruptura membranei bazale cu extravazare extraglomerulară de plasmă și celule. Se realizează astfel o coagulare intravasculară cu depozite fibrinoase, produși de degradare a fibrinei, care determină o proliferare extracapilară. Celulele epiteliale proliferate secretă un material fibrinoid și de colagen care duc la fibrozarea glomerulului. Se constată depozite degradate de fibrină serice și urinare atît în stadiul inițial al bolii cît și în stadiile tardive ale acesteia.

În liza membranei bazale glomerulare, un rol important îl are activarea complementului.

Imunofluorescența a permis vizualizarea depozitelor de IgG și C_3 în membrana bazală a capilarelor și uneori chiar și în membrana bazală a tubilor.

După *Mathieu,* antigenele sînt formate din glicoproteine solubile, glicopeptide. Anomaliile complementului sînt variate. Astfel, Teyseberg descrie modificarea complementului la un bolnav care înainte de orice terapie a prezentat o scădere de C_3 și C_4, anomalii care s-au corijat după nefrectomie și tratament cu prednison. Alți autori au descris în sindromul Goodpasture cazuri cu C_3 și C_4 normale. Consumul de complement din cursul reacțiilor imunologice se crede că ar fi compensat printr-o sinteză crescută.

Experiențele de transplant renal au arătat că, în cazul sindromului Goodpasture după binefrectomie, anticorpii antimembrană bazală cresc prin imposibilitatea de fixare a lor pe organul țintă. După transplant, anticorpii scad din nou și pot fi evidențiați pe rinichiul grefat. De aceea, pentru a evita recidiva de glomerulonefrită de transplant, acesta trebuie efectuat după ce anticorpii au fost blocați.

Aspectul clinic inițial este cel al unei pneumopatii acute cu febră, tuse, hemoptizie și alterarea rapidă a stării generale. Leziunea renală, latentă la debut, apare ca o a doua leziune la un interval de pînă la șapte zile după leziunea pulmonară. Se manifestă prin hematurie microscopică și proteinurie, creșterea ureii sanguine și a creatinemiei, realizîndu-se într-o durată relativ scurtă, zile-săptămîni, o insuficiență renală acută.

Examenul morfologic pe fragmente prelevate prin puncție-biopsie renală evidențiază leziunile de glomerulonefrită proliferativă focală la început, apoi difuză și extracapilară.

Investigațiile imunologice evidențiază anticorpi antimembrană bazală.

Procedeele terapeutice au ca obiectiv principal suprimarea anticorpilor și atenuarea reacțiilor inflamatorii determinate de activarea complementului.

Tratamentul cu *imunodepresoare* (Azatioprină, Ciclofosfamidă) și corticoterapia au fost încercate pentru reducerea formării de anticorpi. În urma tratamentului se obține oprirea agravării precoce a bolii, fără a reuși vindecarea sau stopare definitivă a procesului evolutiv.

Pentru sustragerea rapidă a anticorpilor circulanți s-a folosit plasmoferezа.

Scanned with OKEN Scanner

În stadiul de insuficiență renală acută, se practică hemodializă și tentative de transplant renal. După binefrectomie leziunile pulmonare se ameliorează. Bolnavul este apoi menținut prin hemodializă pînă ce dispar anticorpii circulanți. Transplantarea renală se efectuează numai după ce investigațiile imunologice au evidențiat absența anticorpilor antimembrană bazală. Numai astfel se poate obține un tratament eficace al bolii.

REACȚII DE HIPERSENSIBILIZARE DE TIP III. ALVEOLITELE ALERGICE

Generalități

Alveolitele alergice se încadrează în cel de-al treilea tip de reacții de hipersensibilitate cuprinse în clasificarea lui Gell și Coombs, realizînd un tip de leziune imunologică prin reacție cu anticorpi precipitanți.

Aceste pneumopatii sînt reprezentate de următoarele afecțiuni (Croofton, 1975):

— plămînul de fermier;
— boala cojii de arțar;
— bagosoza;
— plămînul crescătorilor de păsări;
— boala inhalatorie de pulbere de retrohipofiză;
— hipersensibilitatea pulmonară la gărgărița grîului;
— boala spălătorilor de brînză.

Alveolitele alergice sînt afecțiuni reunite într-un grup comun cu următoarele caracteristici:

1. *clinic* — sînt caracterizate ca pneumopatii dispneizante fără participare bronșică, evoluînd acut sau subacut;
2. *radiologic* — realizează o imagine miliară reticulo-micronodulară difuză, mai rar cu opacități confluente și cu regresiune spontană;
3. *caractere funcționale* — alterarea funcției respiratorii a schimbului gazos alveolo-capilar;
4. *caracterul anatomopatologic* — este reprezentat de leziuni ale ansamblului alveolar interstițial;
5. *caracterul biologic* — îl constituie prezența anticorpilor precipitanți determinați de pulberi organice de origine animală sau vegetală.

Elementul fizic ce explică producerea acestor boli îl constituie dimensiunile fine ale particulelor inhalate. Datorită acestor dimensiuni reduse, sub 5 μ, particulele inhalate pot ajunge pînă în alveole, declanșînd un mecanism alergo-imunologic.

Pepys consideră că leziunile alveolare pot fi asemănătoare reacțiilor de hipersensibilizare de tip III, în care intervin complexele antigen-anticorp și complementul.

Complexele antigen-anticorp pot stimula macrofagele pulmonare, celulele cheie în producerea leziunilor. Macrofagele pulmonare pot determina pe de o parte activarea complementului iar pe de altă parte eliberarea unor enzime locale. Astfel, macrofagul activat determină activarea complementului atît pe calea clasică cît și pe cea alternă, cu producerea leziunilor pulmonare. Macrofagul eliberează și enzime (cum ar fi colagenaza, elastaza), cu rol important în distrugerea colagenului și elastinei.

Scanned with OKEN Scanner

Reacția macrofag activat-complement este reciprocă deoarece macrofagele stimulate de C_{3b} secretă proteaze care la rîndul lor sînt capabile a degrada C_3 (Schorlemmer).

Aspecte clinice

Alveolitele alergice sînt afecțiuni cu largă răspîndire, fiind dependente de climat, mediu (urban sau rural, industrial sau artizanal).

Clinic, tulburările respiratorii au un caracter întîrziat apărînd la 6—8 ore după inhalarea pulberii. Se produce o simptomatologie clinică caracterizată prin febră, dispnee, tuse etc., iar funcțional, se constată o desaturare arterială.

Testele cutanate alergologice arată, în cazurile tipice, apariția unor placarde eritematoase, deosebite însă de leziunile de hipersensibilitate imediată cu triadă Lewis (reacție la histamină, formată din dilatația capilară, edem și congestie).

În anumite cazuri de aspergiloză, s-au evidențiat prin biopsie cutanată depozite de IgG, IgM și complement perivascular.

Testele de inhalare a antigenului reproduc simptomele bolii, însă totdeauna cu întîrziere de 6—8 ore, ceea ce permite diagnosticul diferențial cu reacțiile de hipersensibilitate de tip I, care sînt reacții precoce, manifestate prin bronhospasm.

Diagnosticul biologic se bazează pe determinarea complementului seric, a complexelor imune cît și pe cercetarea anticorpilor precipitanți. Determinarea complementului a dat însă rezultate neconcludente la om, iar cercetarea complexelor imune s-a făcut pe studii anatomo-patologice. Biopsia renală a evidențiat în aceste cazuri leziuni arteriolare cu depozite voluminoase de substanță PAS pozitivă și fixarea de IgM, IgG în mezangiu. Biopsia cutanată a arătat de asemenea depozite de IgG, IgM și perivascular.

Evidențierea anticorpilor precipitanți are o semnificație discutată. După Pepys și Salvegio, acești anticorpi nu pot servi la diagnostic fiind evidențiați, prin cercetări epidemiologice, și la subiecți total asimptomatici.

Anatomopatologic, leziunile descrise în cadrul alveolitelor alergice sînt foarte asemănătoare celor descrise în cadrul fenomenului Arthus experimental.

Pulmonar s-au constatat leziuni vasculare, interstițiale și alveolare. Barrowcliff și Arblaster au notat prezența vascularitei și perivascularitei într-o boală a plămînului de fermier. Mulți autori raportează tromboze arteriale pulmonare care, obstruînd lumenul vascular, angajează o hipertensiune arterială pulmonară permanentă.

În leziunile recente din bronhopneumopatiile interstițiale, Barne și col. au dovedit prezența complementului. Testul consumului de complement se evidențiază astfel ca un test util pentru diagnostic. Se pare că complementul ar fi responsabil de leziunile pulmonare provocate în special de pulberile organice. În această direcție au fost aduse și argumente experimentale prin realizarea unui fenomen Arthus prin activarea complementului.

Olenchek și Burrel, pe iepuri imunizați cu serumalbumină înainte și după inhalare de spori de aspergilus, dovedesc activarea complementului.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile raportate depind de doza de aspergillus cît şi de specia animalului de experienţă.

Deşi cercetarea anticorpilor precipitanţi în unele cazuri este negativă, imunitatea umorală şi intervenţia complementului sînt indiscutabile în aceste afecţiuni.

Tratamentul alveolitelor alergice constă în eliminarea contactului cu agentul cauzal. Tratamentul cu cortizon este eficient în formele acute, dar acest tratament este inactiv în formele cronice de boală.

INFILTRATELE PULMONARE CU HIPEREOZINOFILIE

Un capitol aparte în imunologia pulmonară este reprezentat de infiltratele pulmonare cu hipereozinofilie.

Clasic, Crofton şi Turiaf au deosebit două mari forme clinico-radiologice:

— infiltratul labil de tip sindrom Löffler;
— infiltratul prelungit.

Tot Crofton este acela care dă prima sistematizare etiologică, deosebind cinci grupe de eozinofilie pulmonară: simplă, prelungită, astmatică, tropicală şi asociată cu alte vascularite sau cu periarterita nodoasă.

Afecţiunile care pot determina infiltrate eozinofilice pulmonare sînt variate. După frecvenţa infiltratelor eozinofile, Pradalier, Luce, Roger deosebesc următoarele infiltrate hipereozinofilice:

— parazitoze;
— granulomatoza Wegener;
— pneumopatiile cu precipitine;
— afecţiunile neoplazice;
— afecţiunile hematologice.

Infiltratul eozinofil din parazitoze. Obişnuit este vorba de un infiltrat migrator şi labil. Afecţiunile parazitare incriminate sînt ascaridioza, distomatoza, teniaza şi trichinoza.

Alteori se pot realiza infiltrate durabile cum este cazul sindromului „larva migrans viscerale", prin infestarea umană cu larve de ascaris canin, şi plămînul eozinofil tropical sau sindromul lui Weingarten, datorit unor filarii.

Granulomatoza Wegener. În această afecţiune afectarea pulmonară se traduce prin tuse, hemoptizie, dispnee şi imagini radiologice nodulare, adesea multiple şi bilaterale.

Katzenstein a descris o granulomatoză bronhocentrică caracterizată de dezvoltarea unui granulom centrat pe o bronhiolă.

Afecţiuni pulmonare. Unele afecţiuni pulmonare care răspund mecanismului de reacţie imunologică tip III după Gell şi Coombs pot prezenta infiltrate eozinofilice. Dintre acestea, amintim: aspergiloza bronhopulmonară alergică Hinson-Pepys; boala Carrington, pneumonia eozinofilă cronică.

Afecţiuni neoplazice şi hematologice. Afecţiunile neoplazice şi/sau hematologice se pot însoţi de infiltrate eozinofile pulmonare cum este cazul leucemiei cu eozinofile şi bolii Hodgkin.

Scanned with OKEN Scanner

COMPLEMENTUL ŞI MANIFESTĂRILE PULMONARE DIN COLAGENOZE

Intervenţia complementului în producerea leziunilor pulmonare din colagenoze cît şi frecvenţa acestor leziuni este raportată foarte diferit.

Astfel în *LED* afectarea plămînului este în special pleurală şi după *Dubois* frecvenţa este de 30% din cazuri. Fibroza interstiţială difuză se constată destul de rar în LED şi este aproape excepţional observată o hipertensiune arterială pulmonară.

Studierea complementului în ser sau revărsatele pleurale a dus la rezultate variate. Astfel Hunder şi col., dozînd componentele complementului în revărsatele pleurale din LED, comparativ cu alte pleurezii, constată că C_{1q}, C_3, C_4 sînt mai scăzute în pleurezia lupică decît în celelalte cazuri. Aceşti autori consideră că determinarea complementului în lichidul pleural poate oferi argumente diagnostice în cazurile dificile.

Într-un studiu al lui *Glovsky* se raportează o scădere a C_1, C_1 inhibitor, C_2 în grupul bolnavilor cu LED activ, comparativ cu bolnavii cu LED în remisiune. Aceiaşi autori arată că fracţiunea C_3 este identică la cele două grupe de bolnavi. Se constată deci o activitate anticomplementară în lichidul pleural, activitate care nu are încă o explicaţie.

În poliartrita reumatoidă manifestările pleuropulmonare sînt rare. În 2—5% din cazuri se poate constata o pleurezie notîndu-se şi scăderea complementului în lichidul pleural. Fibroza interstiţială difuză obişnuită în această afecţiune ar putea avea o patogenie imună, fiind posibilă intervenţia complexelor imune.

În periarterita nodoasă suferinţa pulmonară este dominată de astmul bronşic şi eozinofilia sanguină. Investigaţiile radiologice pot arăta infiltrate multiple şi recidivante. Determinarea complementului seric arată uneori valori scăzute (Conn şi col.). S-au notat de asemenea şi pleurezii ce pot însoţi afectarea pulmonară.

În sclerodermie şi polimiozită manifestările pulmonare caracteristice sînt cele de fibroză interstiţială difuză.

Rezumînd se poate spune că afectarea plămînului în colagenoze este reprezentată de:

— *afectarea pleurală:* cea mai frecventă în LED şi cu importanţă redusă la celelalte colagenoze. Un caracter diferenţial faţă de celelalte revărsate pleurale este activitatea complementului redusă în lichidul pleural;

— *fibroza interstiţială difuză:* se întîlneşte în toate colagenozele dar este mai frecventă în sclerodermie şi polimiozită;

— *astm bronşic cu eozinofilie sanguină:* poate avea la origine o periarterita nodoasă.

Scanned with OKEN Scanner

2.

EMFIZEMUL PULMONAR

GENERALITĂȚI. CLASIFICARE

Emfizemul pulmonar alături de bronșita cronică au fost incluse în bronhopneumopatia cronică obstructivă. Afecțiunea, după O.M.S., are două tipuri:

— *tipul A* sau emfizematos sau „pink puffer";

— *tipul B* sau bronșitic sau „blue bloater".

În ceea ce privește emfizemul pulmonar, clasificările actuale sînt cele care consideră două tipuri de emfizem:

1) Emfizem datorit numai destinderii spațiilor aeriene, distal bronhiola terminală, și care are trei subtipuri:

— cu distribuție neselectivă — dilatare panacinară, cuprinzînd emfizemul compensator și emfizemul secundar unei stenoze bronșice;

— cu distribuție selectivă — emfizemul focal;

— plămînul senil.

2) Emfizem datorit distrugerii spațiilor aeriene și la care s-au descris trei tipuri:

— cu distribuție neselectivă — emfizemul panacinar distructiv;

— cu distribuție selectivă — emfizemul centrolobular;

— distribuție neregulată — emfizemul neregulat.

Prima clasificare a emfizemului pulmonar este datorată lui *Laënnec*, care în 1819 descrie emfizemul vezicular și emfizemul interstițial. Autorii americani *Levine, Kourisski* deosebesc emfizemul obstructiv cuprinzînd emfizemul pulmonar cronic, emfizemul bulos și emfizemul primitiv neobstructiv — emfizemul senil și compensator.

Rosier, Buhlmann, Wiesinger din școala de la Zürich clasifică emfizemul pulmonar în patru forme distincte:

1. Emfizemul pulmonar cronic idiopatic sau *substanțial*, afecțiune parenchimatoasă de etiologie necunoscută, fără legătură cu bronșita cronică.

2. Emfizemul extensiv (dehnungemphisem) care corespunde emfizemului obstructiv al americanilor unde leziunea principală este obstrucția bronșică.

3. Emfizemul compensator sau funcțional.

4. Emfizemul senil.

Din compararea acestor două clasificări se observă că școala de la Zürich consideră că emfizemul pulmonar poate exista și fără bronșită,

ca atare leziunea poate fi inițial parenchimatoasă. De remarcat faptul că, indiferent de locul de proveniență inițial al leziunii, și emfizemul *substanțial idiopatic* se complică cu bronșita cronică.

Important este emfizemul generalizat, emfizemul bulos sau o formă aparte și mai rară a emfizemului, distrofia aerică progresivă.

Enescu dă cea mai completă clasificare a emfizemului unde sînt cuprinse totalitatea formelor de emfizem:

1. Emfizemul cronic idiopatic obstructiv.
2. Emfizemul senil.
3. Emfizemul secundar:
   a) compensator;
   b) funcțional din astmul bronșic și bronșită;
   c) emfizemul secundar afecțiunilor pulmonare (scleroze pulmonare, pneumoconioze, tuberculoza fibro-nodulară);
   d) emifizemul secundar bronșitei cronice;
   e) emfizemul secundar afecțiunilor toracice (cifoscolioza);
   f) emfizemul interstițial.

O clasificare mai simplă deosebește emfizemul panlobular sau difuz care cuprinde 50—80% din parenchim și emfizemul centrolobular care cuprinde 10—30% din parenchim, emfizemul bulos și emfizemul cu lobuli destinși.

De remarcat faptul că varietatea cronică și generalizată a emfizemului are importanță patogenică în ceea ce privește evolutivitatea de la insuficiența ventilatorie obstructivă la insuficiența respiratorie și cord pulmonar cronic.

Formele localizate de emfizem, în special emfizemul senil constituie un emfizem al corticalității pulmonare care nu are implicații patogenice în ceea ce privește participarea cordului. Se consideră greșit că decompensarea peste 60 de ani este determinată de cordul pulmonar cronic. Vîrsta la care se întîlnește cordul pulmonar cronic este 40—60 ani; după 60 de ani modificările ce angajează decompensarea au și leziuni ischemice.

Discuțiile care se poartă astăzi sînt axate în special pe etiopatogenia emfizemului pulmonar cît și pe implicarea cordului în această afecțiune.

ETIOPATOGENIE

În ceea ce privește patogenia, Laurell și col. au observat că 5 bolnavi cu un emfizem pulmonar grav prezentau un deficit important în *alfa-1-globulină serică,* care se identifică cu alfa-1-antitripsina.

În 1965 Fagerhol și col. evidențiază prin electroforeză polimorfismul genetic al alfa-1-antitripsinei și descriu sistemul Pi, care comportă foarte numeroase alele (după Arnaud și col. în număr de 24).

Eriksson, Fagerhol, Kueppers și col. au arătat că există o legătură între deficitul sever de alfa-1-antitripsina, la subiecții cu fenotip Pi ZZ și dezvoltare foarte rapidă a unui emfizem pulmonar grav. Acești autori au lansat ipoteza că plămînul este degradat prin proteazele neinhibate de această enzimă. Numărul subiecților cu structura ZZ este foarte mic, 1—2% din populație și, deci, foarte mic comparativ cu incidența emfizemului: 2/3 din bărbații adulți și 1/4 din femeile adulte după Crofton și Douglas.

Scanned with OKEN Scanner

Se pare însă că heterozigoții cu nivel variabil în alfa-1-antitripsină sînt de frecvență mare iar această structură are implicații clinice diferite.

Lieberman afirmă că titrul scăzut în alfa-1-antitripsină poate antrena un risc important în dezvoltarea unei bronșite cronice, iar la subiecții fumători cu titru scăzut în această enzimă, riscul de a fi atinși de o boală obstructivă este mai mare decît la cei cu titru normal de alfa-1-antitripsină.

Morse și col., pe un studiu de 2 600 de subiecți, nu găsesc nici o legătură între subiecții avînd un titru intermediar de alfa-1-antitripsină și existența unor deteriorări ale aparatului respirator. Acest autor contestă relația deja evidențiată între deficitul sever în alfa-1-antitripsină și dezvoltarea unui emfizem grav.

O altă idee patogenică mai interesantă este aceea a implicării, în constituirea leziunilor emfizematoase, a enzimelor proteolitice de origine leucocitară, macrofagică sau microbiană, care pot depăși uneori activitatea antiproteazică normală. Enzimele bacteriene pot de fapt să exercite o acțiune distructivă directă asupra pereților alveolari; inflamația astfel constituită va determina o concentrare a leucocitelor și macrofagelor, ce intervin în apărarea antimicrobiană cu sechestrarea acestor celule în capilarele pulmonare. Această sechestrare poate deveni periculoasă pentru peretele vascular și parenchimul pulmonar dacă nu ar fi protejate de inhibitorii naturali. În condițiile în care acești factori de apărare naturală ce intervin în reducerea activității enzimatice sînt deficitari, activitatea enzimelor proteolitice se desfășoară nestingherită, determinînd leziuni parenchimatoase.

Rezultă deci că pentru dezvoltarea unui emfizem pulmonar trebuie să intervină un ansamblu de factori ereditari sau dobîndiți avînd deficit de alfa-1-antitripsină, acesta fiind doar unul dintre factori.

Pe de altă parte apare important de cercetat, în proteinele secreției bronșice, acelea cunoscute ca avînd o activitate antiproteazică și în particular: alfa-1-antitripsina; alfa-2-macroglobulina; alfa-1-antichemotripsina; inter-alfa-tripsina inhibitorie.

Alfa-1-antitripsina este considerată drept principalul inhibitor proteazic al serului și este activă nu numai pe tripsină ci și pe chemotripsină, plasmină, kalicreină, elastază, trombină.

În mucusul bronșic, alfa-1-antitripsina este evidențiată prin două vîrfuri de precipitare a căror înălțime este variabilă, cu predominanță netă a formei cu mobilitate electroforetică mai mare. Aceasta ar corespunde după *Ohlsson* unei forme libere susceptibilă de a se lega cu proteazele, forma cu mobilitate mai slabă formînd un complex cu proteazele.

Alfa-2-macroglobulina, constant întîlnită printre proteinele mucusului bronșic, intervine asupra formării complexului alfa-1-antitripsină-proteaze. Se evidențiază sub forma unui arc de precipitare unic, alteori dublu, ceea ce sugerează existența unui complex cu proteazele. Pseudomonas produce mari cantități de proteaze care inhibă specific alfa-2-macroglobulina.

Alfa-1-antichemotripsina — este prezentă totdeauna în expectorație și prin tehnici imunologice se evidențiază sub forma unui vîrf de precipitare puțin omogen și cu o mobilitate electoforetică diferită de cea a serului.

Inter-alfa-tripsina inhibitorie — este o altă antiprotează.

Scanned with OKEN Scanner

Existența inhibitorilor proteolitici în expectorație ridică probleme complexe după Lebas, Laine și Hayens, deoarece coexistă la nivelul plămînului o activitate proteolitică complexă: bacteriană, leucocitară și macrofagică. Activitatea antiproteazică pare să se exercite diferit, în interacțiuni complexe, în funcție de afinitățile față de diversele enzime ce ar putea fi întîlnite.

Se pare deci că, în explicarea modului de constituire a leziunilor pulmonare și la intervenția mijloacelor de apărare din cursul infecțiilor, fenomenele sînt deosebit de complexe. Apare ca o constatare menținerea unui echilibru necesar integrității morfo-funcționale pulmonare, dar și o variație a acestui echilibru între anumite limite, necesară realizării apărării eficace contra infecțiilor respiratorii. Alfa-1-antitripsina are rolul de a se opune acțiunii proteazelor a căror origine bronhopulmonară poate fi bacteriană, leucocitară sau/și macrofagică. Variațiile titrului de alfa-1-antitripsină în cursul infecțiilor par să reflecte indirect intensitatea agresiunii proteazice. Curbele de variație a titrului de alfa-1-antitripsină nu pot fi interpretate decît cunoscînd fenotipul Pi și de asemenea par a fi în funcție de starea funcțională a ficatului pacientului (B. Lebeau, J. Rachemaure).

Într-un articol apărut în anul 1980 Weitzenblum reia cîteva din aspectele fundamentale ale fiziopatologiei emfizemului pulmonar difuz și bulos.

Astfel, distensia alveolară cu distrucția septurilor alveolare și structurilor elastice determină o creștere a volumelor statice — CPT, CRF — cu tulburarea transferului gazos și pierderea elasticității pulmonare. Pierderea elasticității pulmonare este, după acest autor, caracteristică emfizemului pulmonar, iar repercusiunile sale sînt foarte importante. În rezumat, trei elemente sînt deosebit de importante:

— modificarea relației statistice presiune-volum;
— obstrucția bronșică expiratorie sau „extrinsecă";
— creșterea capacității reziduale funcționale.

Obstrucția bronșică expiratorie este denumită „extrinsecă", pentru a o diferenția de cea „intrinsecă" datorită afecțiunilor care lizează primitiv lumenul și peretele bronșic (bronșită cronică, astm bronșic).

În emfizemul pur limitarea debitelor expiratorii este legată doar de pierderea presiunii motrice expiratorii care nu este alta decît presiunea retracției elastice. La indivizii normali, există o relație sensibil liniară între presiunea retracției elastice și conductanța căilor aeriene, sau cu debitul expirator maxim.

În cazul obstrucției bronșice intrinseci (bronșita cronică), relația între presiunea retracției elastice și conductanța căilor aeriene se modifică, conductanța fiind mult mai scăzută ca la normal.

În obstrucția extrinsecă (emfizemul pulmonar) relația între presiunea retracției elastice și conductanța căilor aeriene este apropiată de cea de la normali, însă deosebirea constă în aceea că valorile crescute ale conductanței sau debitul respirator nu pot fi atinse datorită reducerii presiunii de retracție elastică. În această situație termenul de obstrucție extrinsecă este impropriu. Mai mult, vasele ca și conductele aeriene sînt ancorate de fibre elastice, astfel că la un volum pulmonar mare, rezistența căilor aeriene scade.

În emfizem, scăderea presiunii de retracție elastică ajunge la o reducere a diametrului intern al bronhiilor cu o creștere a rezistențelor.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste două elemente — limitarea debitelor expiratorii maximale și reducerea calibrului intern al bronhiilor sînt asociate în emfizemul pulmonar și sînt denumite generic obstrucție extrinsecă.

Creșterea capacității reziduale funcționale este a treia consecință a pierderii retracției elastice. Punctul de echilibru al sistemului respirator este volumul pulmonar la nivelul căruia forțele de retracție elastică ale plămînului și cușii toracice sînt egale și de sens opus. În emfizemul pulmonar, datorită pierderii elasticității pulmonare, acest punct de echilibru este deplasat.

Distensia cușii toracice determină întinderea mușchilor respiratori cu modificarea relației tensiune-lungime, ceea ce-i obligă la un lucru în condiții deficitare. În afară de aceasta, există o creștere a travaliului respirator, ilustrată prin suprafața crescută a complianței dinamice.

O altă modificare notabilă a emfizemului pulmonar este cea a vaselor pulmonare. În această afecțiune se produce o distrugere a patului capilar cu diminuarea transferului gazos. În emfizemul panlobular, gazele sanguine rămîn mult timp normale pentru că distrugerea structurilor aeriene și vasculare se face simultan. Nu același lucru se petrece și în emfizemul asociat cu bronșita cronică, unde gazele sanguine sînt modificate, notîndu-se hipoxie și hipercapnie.

Aceasta a determinat pe autorii anglo-saxoni să deosebească două varietăți de bronhopneumopatie cronică obstructivă:

— tipul A — emfizem pur;

— tipul B — emfizem cu bronșită cronică.

În afară de emfizemul difuz se mai cunoaște o altă varietate de emfizem — emfizemul bulos.

EMFIZEMUL BULOS

Reid clasifică bulele de emfizem în:

1. *bule subpleurale;*
2. *bule intraparenchimatoase.*

1. *Bulele subpleurale* sînt de trei tipuri:

— *tip I* — uneori de dimensiuni importante, cu sediu obișnuit la vîrful lobului superior, pediculul care o racordează la parenchimul subiacent fiind îngust;

— *tip II* — bule cu bază largă de implantare;

— bule de *tip III* — bule la care interesează o porțiune parenchimatoasă importantă și sînt asociate cu leziuni emfizematoase de tip panlobular, bula reprezentînd extinderea și exagerarea subpleurală a emfizemului.

2. *Bule intraparenchimatoase*

Bule unice sînt rare, mai frecvent se observă astfel de bule în contexul unui emfizem sever.

Clasificarea lui Reid pare, după cum a subliniat Thurlbeck, teoretică, mai interesantă și mai practică fiind clasificarea ce ține cont de restul parenchimului, deosebindu-se astfel:

— bule ce însoțesc un emfizem pulmonar (care sînt cele mai frecvente);

Scanned with OKEN Scanner

— bule unice în parenchim sănătos sau presupus sănătos. Simptomatologia în acest caz este determinată de talia și gradul de compresiune al parenchimului adiacent.

Repercusiunile bulelor asupra schimburilor gazoase sînt dificil de studiat dar schematic se pot deosebi efecte proprii ale bulelor și efecte determinate de compresia parenchimului adiacent.

Efectele proprii ale bulelor sînt moderate deoarece bulele, în majoritatea cazurilor, nu sînt nici ventilate nici perfuzate, bulele nefiind în această situație decît leziuni „ocupate de spațiu". În condițiile în care bula este ventilată dar nu este perfuzată se produce un efect de spațiu mort. Această eventualitate trebuie investigată, dar în prezent presupune încă o tehnică laborioasă — explorare izotopică regională, eșantioane de aer alveolar de la nivelul bronhiilor segmentare. După Pride, această eventualitate este foarte rară.

Efecte determinate de compresia parenchimului adiacent. Aceasta poate avea repercusiuni asupra schimburilor gazoase. Sînt posibile două eventualități:

— compresia se face mai mult pe căile aeriene decît pe vase realizîndu-se un efect șunt;

— compresia se face preferențial pe vase, ceea ce determină un efect de spațiu mort.

Cercetarea inegalității raportului ventilație/perfuzie în parenchimul adiacent bulelor presupune metode de exploatare regională complexe — studii cu ^{131}Xe sau ^{81}Kr, prelevări periferice de aer alveolar prin bronhofibroscopie.

Bulele emfizematoase determină, după Even, Sors și Safran, trei consecințe:

1) *Bule simple fără compresia parenchimului subiacent și fără impietare cardio-mediastinală;* prezintă următoarele riscuri:

— pneumotorax;

— suprainfecție;

— hemoragie.

În condițiile unui emfizem cu o insuficiență obstructivă marcată este preferabilă abținerea de la intervenția chirurgicală. În celelalte cazuri, rezecția bulei se impune.

2) *Bule ce comprimă parenchimul subiacent, fără însă a împinge cordul și mediastinul,* realizează două varietăți:

— bule excluse ventilației dar sub presiune pozitivă, care realmente comprimă parenchimul subiacent;

— bule bine ventilate dar care comprimă mai puțin parenchimul învecinat, acesta fiind mai mult tasat sub greutatea bulei.

Aceste două varietăți se deosebesc prin scintigrafia ventilației, studiind cinetica de intrare și ieșire a gazului trasor din cavitatea bulei.

3) *Bule ce comprimă parenchimul subiacent dar care deviază și mediastinul și cordul de partea opusă în expir.* În această situație, o expirație normală și mai mult una forțată vor determina:

— refularea mecanică a atriului drept, creînd o angulare a venei cave inferioare susceptibilă de a opri întoarcerea venoasă;

— o hipertensiune intratoracică expiratorie echivalentă cu o manevră Valsalva cu reducerea întoarcerii venoase în sistemul cav superior și în cordul drept. Rezultă o scădere expiratorie a presiunii transmurale de umplere a ventriculului drept, o reducere a volumului de ejecție

Scanned with OKEN Scanner

sistolic şi o scădere progresivă în cursul expirului a presiunii sistolice ventriculare drepte şi arteriale pulmonare.

În inspirul următor bula îşi reia locul, presiunea transmurală de umplere a ventriculului drept creşte, volumul de ejecţie creşte, de asemenea şi presiunile sistolice şi diferenţiale ale ventriculului drept şi arterei pulmonare revin la normal.

Acest sindrom este denumit *sindromul tamponadei emfizematoase expiratorii a cordului drept.*

Sindromul tamponadei emfizematoase a cordului drept

Se identifică pe următoarele criterii:

— bule cu emfizem gigante care refulează cordul şi mediastinul, cel puţin în expir;

— dispnee de efort care duce la oprirea mersului după cîţiva metri sau incapacitatea de a executa o probă de efort de numai 25 W mai mult de 2—3 minute. Se poate observa uneori sincopă de efort;

— contrast frecvent între simptomatologia clinică şi datele funcţionale care evidenţiază o insuficienţă ventilatorie obstructivă de grad mediu sau marcat şi care nu atinge valori extreme decît în cazuri grave;

— gazele sanguine arteriale sînt normale în repaus; exerciţiul fizic nu determină hipercapnie sau hipoxie marcată (PaO_2 mai mare de 50 mm Hg);

— absenţa poliglobuliei

— absenţa insuficienţei cordului drept după criterii clinice, radiologice sau electrice;

— reducerea volumului cardiac în expir contrastînd cu distensia toracelui;

— absenţa hipertensiunii arteriale pulmonare (PAPM=20±2 mm Hg, totdeauna mai mică de 25 mm Hg) moderate;

— scăderea indexului cardiac la manevre care cresc presiunea intratoracică (hiperventilaţia şi apneea la volum pulmonar inferior capacităţii reziduale funcţionale), cu o creştere importantă a acestui index peste valorile normale la manevre care scad presiunea intratoracică (hiperventilaţie amplă foarte lentă şi apnee la volum pulmonar mai mare decît capacitatea reziduală funcţională);

— modificările caracteristice ale traseelor presiunii arteriale pulmonare.

Aceste anomalii trebuie diferenţiate de modificările hemodinamice observate în toate bronhopneumopatiile cronice obstructive, astmul bronşic cu particularităţi în etiologia bronhopatiilor obstructive din stări de hiperventilaţie. De remarcat studii recente după care:

— cineangiografia sau ultrasonografia cavei inferioare obiectivează direct reducerea întoarcerii venoase în expir şi

— scintigrafia ventilaţiei poate arăta, cel puţin în unele cazuri, aspectele caracteristice descrise de Ruff.

Sindromul de compresie cardiacă prin bule gigante de emfizem afectează însă un număr mic de bolnavi, dar mecanismul fiziopatologic poate fi extins şi la marii emfizematoşi panlobulari din următoarele considerente:

— consecinţele fiziopatologice ale bulelor bilaterale sau ale sistemelor multilobulare neventilate nu sînt aprioric diferite de cele ale bule-

Scanned with OKEN Scanner

lor emfizematoase gigante. Pentru a jena întoarcerea venoasă este de ajuns ca teritorii întinse pulmonare să fie destinse și practic excluse ventilației;

— sindromul hemodinamic al emfizemului bulos este mai frecvent în cadrul emfizemului panlobular difuz, iar studiul bulelor emfizematoase trebuie caracterizat funcțional, unele situații impunînd și soluții chirurgicale;

— față de subiecții cu bronșită cronică sau emfizem centrolobular, pacienții cu emfizem panlobular se deosebesc prin următoarele caractere: sînt slabi, prezintă dispnee de efort marcată, absența hipoxemiei și hipercapniei ca și poliglobuliei mai tardive, imposibilitatea de a menține un exercițiu fizic de durată prelungită împotriva unui răspuns ventilator normal și în absența unei desaturări arteriale importante.

Clasic se opune „blue bloater" și „pink puffer" dar paradoxal, primii, cu toată deficiența marcată a ventriculului drept adaptează normal debitul lor cardiac la exerciții moderate și dispneea nu este de origine cardiacă ci respiratorie, datorită stenozării căilor mici aeriene cu zone de hipoventilație.

În afara afectării cordului drept, deosebită în blue bloater față de pink puffer, în bronhopneumopatia cronică obstructivă s-a descris și afectarea ventriculului stîng. Astfel, 25 pînă la 60% din cazurile decedate de BPOC prezentau o hipertrofie ventriculară stîngă explicată prin intervenția mai multor mecanisme:

— creșterea debitului cardiac datorită hipoxiei;

— creșterea întoarcerii venoase la cordul stîng, prin dezvoltarea anastomozelor bronhopulmonare;

— extinderea ventriculului drept hipertrofiat în cavitatea ventriculului stîng;

— existența unui edem miocardic;

— restricția pericardică;

— intervenția, datorită hipoxiei, a mecanismului renină-angiotensină-aldosteron cu retenție de sodiu și hipertensiune arterială sistematică, cu hipertrofia secundară a ventriculului stîng.

În afara studiilor hemodinamice în cadrul bronhopneumopatiei cronice obstructive, în cursul ultimilor ani s-au consacrat lucrări asupra distribuției regionale a ventilației, perfuziei, a raportului ventilație-perfuzie, studii posibile cu ajutorul gazelor radioactive.

Unul dintre aceste studii este și cel al lui Weitzenblum, Moyes, Rasaholimjanahary, Hirth și Methlin al căror obiectiv a fost acela de a compara datele exploratorii regionale în bronșita cronică și emfizemul pulmonar, în stadiul de insuficiență respiratorie.

Compararea rezultatelor explorării regionale evidențiază cîteva diferențe semnificative între bronșiticii cronici și emfizematoși.

Astfel, perfuzia regională este mult scăzută la emfizematoși în toate teritoriile, în timp ce ventilația regională nu oferă diferențe semnificative. Aceasta face ca raportul ventilație-perfuzie să fie constant mai scăzut la bronșiticii cronici decît la emfizematoși. De asemenea, cele două afecțiuni diferă și prin distribuția apicalo-bazală a ventilației, perfuziei și a raportului ventilație-perfuzie. La bronșiticii cronici se constată o inversie netă a gradientului normal al ventilației apicalo-bazale, deoarece deficitul ventilator se face în special în teritoriile inferioare. Nu este perfect explicat de ce deficiențele ventilatorii domină în teritoriile inferioare.

Scanned with OKEN Scanner

S-ar putea ca acest lucru să fie datorit predominanței leziunilor inflamatorii în teritoriile inferioare, fapt favorizat de închiderea acestor căi inferioare prin efectele conjugate ale vîrstei, tabagismului sau/și obstrucției bronșice.

De asemenea, studiul ventilației și perfuziei regionale la bronșiticii cronici, comparativ cu subiecții normali, a arătat o distribuție omogenă la bronșiticii cronici față de normali. În același timp, vasoconstricția reflexă a teritoriilor hipoventilate nu pare suficientă pentru corijarea disparității V/Q. Omogenizarea apicalo-bazală a perfuziei poate fi explicată la bronșiticii cronici prin creșterea presiunii arteriale pulmonare, care atenuează consecințele gravitației.

În emfizem, deficitul de perfuzie sever este omogen distribuit și gradientul vertical al perfuziei este menținut. Deci se poate deosebi o bronșită cronică de un emfizem prin reducerea valorilor absolute ale perfuziei regionale, care este un foarte bun indice pentru emfizem.

Scanned with OKEN Scanner

3.

FIBROZELE PULMONARE

GENERALITĂŢI. CLASIFICARE

Fibrozele interstiţiale difuze formează un capitol aparte al patologiei pulmonare. Ele pot fi clasificate în:

— fibroze peribronho-vasculare;

— fibroze pleuro-septale şi pleurale;

— fibrozele septurilor interalveolare denumite şi fibroze interstiţiale difuze.

Clasificarea fibrozelor pulmonare este foarte diferită, criteriile de clasificare fiind fie etiologice, fie funcţionale, fie anatomice.

Fibrozele septurilor interalveolare sau fibrozele interstiţiale difuze, din punct de vedere anatomic realizează o scleroză interstiţială cu producere exagerată de colagen, cu alterarea fibrelor elastice, hiperplazia muşchilor netezi, distrucţie capilară.

În septurile astfel modificate se găsesc celule de tip inflamator care realizează chisturi aeriene transformînd plămînul într-o imagine asemănătoare unui „fagure de miere". Chisturile rezultă din necroza granuloamelor septale ce au precedat fibroza, sau prin dilatări bronşice, sau bule simple de emfizem.

Liebow deosebeşte cinci varietăţi de fibroze interstiţiale difuze:

1. *pneumonia interstiţială uzuală (UIP):* fibrozele cele mai des întîlnite observate în colagenoze, plămînul de şoc;

2. *pneumonia cu bronhiolită obliterantă (BIP),* cu leziuni stenozante bronşice;

3. *pneumonia interstiţială descuamativă (DIP),* în care există numeroase pneumocite decuamative intraalveolar, cu discretă leziune murală;

4. *pneumonia interstiţială limfocitară (PIL),* caracterizată prin reacţie inflamatorie alveolară cu infiltrare limfoplasmocitară, realizînd leziuni de tip inflamator. Se întîlneşte în disglobulinemii;

5. *pneumonia interstiţială cu celule gigantice* (GIP), caracterizată de prezenţa intraalveolară a celulelor gigante.

Mecanismul dezvoltării fibrozei interstiţiale difuze constă în incorporarea unui exsudat fibrinos intraalveolar la nivelul pereţilor alveolari realizînd, atunci cînd exsudatul este abundent, leziuni obstructive ale bronhiolelor terminale şi canalelor alveolare cu apariţia unei bron-

Scanned with OKEN Scanner

şiolite obliterante asociate. În interstiţiu apare limfedem care evoluează către scleroza interstiţială.

Unele fibroze se dezvoltă ca cicatrice ale unor inflamaţii granulomatoase difuze ale plămînilor de cauză necunoscută (sarcoidoza, granulomatozele alergice, berilioza, bagasoza).

Altele aparţin edemului pulmonar cardiogen — stenoza mitrală. Peretele alveolar poate să sufere şi multiple agresiuni prin asocierea diferiţilor factori chimici, medicamentoşi (Bleomicina).

Leziunile de colagenoze — sclerodermie, poliartrita reumatoidă, sindromul Gougerot-Söjgreen — se dezvoltă ca fibroză criptogenetică cu prezenţa în sînge a anticorpilor antinucleari şi a factorilor reumatoizi.

Margaret Turner-Warwick împarte fibrozele pulmonare difuze astfel:

1. granulomatoza pulmonară (alveolita alergică extrinsecă, sarcoidoza, berilioza);
2. exsudare alveolară persistentă prin alteraţii ale endoteliului capilar (medicamente) prin factori hemodinamici (creşterea presiunii în cavităţile inimii stîngi);
3. inhalare de pulberi anorganice fibrigene (azbestoza, silicoza).

ASPECTE CLINICE

Sarcoidoza

Sarcoidoza este o afecţiune de etiologie necunoscută avînd localizări variate în care predomină leziunile mediastino-pulmonare. Are o evoluţie stadială caracterizată prin:

— stadiul I — afectarea ganglionilor mediastinali;

— stadiul II — granulomatoza pulmonară cu imagini reticulo-nodulare şi adenopatii mediastinale;

— stadiul III — fibroză pulmonară asociată cu emfizem şi necroză parenchimatoasă.

Topografia întinderii granuloamelor sarcoidiene este atît bronhoalveolară cît şi parieto-pleurală.

Diagnosticul se bazează pe: testul Kweim, pozitiv în 90% din cazuri în stadiul I, 70% din cazuri în stadiul II şi 55% din cazuri în stadiul III; alergia tuberculinică prezentă în 80% din cazuri; biopsia unei leziuni superficiale cutanate sau ganglionare; puncţia Daniels; puncţia-biopsie hepatică. În aproximativ 30% din cazuri poate fi întîlnită o hipercalciurie.

Berilioza

Berilioza este o pneumoconioză ce poate îmbrăca aceleaşi aspecte ca şi silicoza. Este datorită inhalării sau inoculării subcutanate de pulberi de beriliu, realizînd un granulom de tip sarcoidian.

Diagnosticul se bazează pe expunerea la risc de intoxicaţie cu beriliu, risc ce apare în industria aeronautică, industriile cu tuburi de raze X sau tuburi fluorescente. În afara expunerii la beriliu, diagnosticul se bazează şi pe epidermoreacţia la beriliu, identificarea beriliului în urină şi, atunci cînd este posibilă, biopsia din granulomul caracteristic.

Scanned with OKEN Scanner

Fibrozele pulmonare primitive

Fibrozele pulmonare primitive realizează trei tipuri de leziuni ca evoluție clinică:

— boala *Hamann-Rich* — fibroza interstițială difuză acută criptogenetică;

— boala *Kaplan-Sors* — forma subacută;

— boala *Scaning-Waldford* — forma cronică.

Este vorba de o fibroză generalizată care duce la exitus în 3—10 ani.

PATOGENIE

Se discută în prezent rolul complementului și al surfactantului pulmonar în producerea membranelor hialine, leziuni care, în afară de insuficiență respiratorie idiopatică a nou-născutului, se întîlnesc în pneumopatii virale, plămînul uremic, agresiunea prin gaze toxice, inhalare de produși din petrol, iradierea cu raze X, boala Hamann-Rich.

Trăsătura comună a acestor afecțiuni este evoluția sub aspectul unei pneumopatii interstițiale difuze. Mecanismul patogenic ar fi funcționarea proastă a sistemului surfactant.

Pentru funcționarea normală a interferenței aer-sînge a suprafețelor pulmonare este nevoie de substanțe tensioactive particulare produse de pneumocitele II, denumite sub termenul general de surfactant.

Filmul endoalveolar cuprinde pe puțin trei elemente:

a) un strat de glicoproteine unde predomină sialomucina, strîns integrate la partea externă a membranei celulare a epiteliului alveolar (Cell Coat);

b) un strat apos, zis bazal, de grosime variabilă în funcție de repliul celular, bogat în fosfolipide, proteine, mucopolizaharide;

c) un film tensioactiv, foarte fin, liniar, care constituie interferența între țesuturi și aerul alveolar.

Cele două funcții esențiale ale filmului endoalveolar sînt:

1. menținerea pneumocitelor într-un mediu apos, umed;

2. scăderea tensiunii superficiale la interferența gaz-lichid datorită proprietăților tensioactive ale lipoproteinelor de suprafață. Aceste lipoproteine tensioactive sau surfactante apar la microscopul electronic sub trei forme:

1. corpi lamelari, organite intracelulare ale pneumocitelor II;

2. figuri mielinice tubulare, răspîndite în hipofază formînd o structură ordonată de tubuli de 40 mm în diametru, tasați unii împotriva altora, de aspect foarte regulat, într-o rețea cvasicristalină;

3. filmul lipoproteic endoalveolar.

Dacă dintr-o cauză oarecare acest sistem al surfactantului nu poate funcționa, se produc remanieri anatomice și funcționale, iar una dintre aceste remanieri anatomice și funcționale este reprezentată de membranele hialine. La adult, afectarea pneumocitelor II este de natură variabilă: virală (gripă); toxică (gaz toxic); imunologică (alveolită alergică).

În acest fel membranele hialine apar în contexul unei pneumopatii difuze exsudative și interstițiale. Cel mai adesea surfactantul antrenează, printr-un colaps alveolar (atelectazie expiratorie progresivă), hipoxie, acidoză, alterări capilare și în final afectarea pneumocitelor de tip II. Acest veritabil cerc vicios se însoțește de producerea membranelor hialine

Scanned with OKEN Scanner

(Gluck). Producerea însă a membranelor hialine nu s-a constatat încă fără activarea şi participarea sistemului complement, activat fie pe cale clasică fie pe cale alternă (Benatre A., Laugier J., Grangeponte N.C.).

Intervenţia surfactantului şi a complementului în producerea membranelor hialine din fibroza Hamman-Rich dau o nouă orientare în etiopatogenia acestei boli.

DIAGNOSTIC

În diagnosticul fibrozelor interstiţiale examenul clinic este paucisimptomatic mult timp. Intrarea în tabloul clinic se datoreşte asocierii a două semne funcţionale cu două semne obiective ce orientează diagnosticul către fibroza difuză.

Semnele funcţionale sînt dispneea şi cianoza la efort, iar semnele obiective — raluri crepitante şi subcrepitante fine la cele două baze. Tusea şi expectoraţia lipsesc iar hipocratismul digital este inconstant.

Examenul radiologic arată aspectul reticular sau trabecular dens, imagini confluente, uneori cu microchisturi în fagure de miere. Mai rar fibroza poate realiza zone voluminoase de aspect şi contur neregulat. În cele mai multe cazuri de fibroză, imaginea parenchimului pulmonar este cvasinormală. Ca atare, diagnosticul trebuie completat cu teste spirogazometrice. Elementele caracteristice constau într-o insuficienţă restrictivă asociată cu diminuarea compliantei efective şi tulburări de difuziune a aerului inspirat. Scăderea capacităţii vitale cu instalarea insuficienţei respiratorii prin scurtarea timpului de contact alveolo-capilar determină hiperventilaţie în repaus şi hipoxemie cu sau fără hipocapnie. Asocierea factorului restrictiv ventilator cu insuficienţă respiratorie de difuziune sînt caracteristicile diagnostice ale fibrozelor interstiţiale difuze.

În paralel se notează şi o hipertensiune arterială pulmonară fixă.

EVOLUŢIE

Evoluţia fibrozelor interstiţiale este totdeauna mortală, datorită ireversibilităţii leziunilor histopatologice care agravează insuficienţa progresivă a ventriculului drept. Ruperea în pleură a cavităţilor chistice subpleurale realizează episodul dramatic al morţii în aceste situaţii.

Bibliografie

(pentru capitolele 1–3)

1. Aas K. — Triangle 1979/19/43—48.
2. Akoun G., Molina C. — Ann. Med. Int. 1976/127/295—307.
3. Allison A. C., Edwards J., Ferluge J., Schorlemmer H. V. — Rev. fr. Mal. Resp., 1978/6/1/21—29.
4. Arnoud A., Dor P., Barre A., Charpin J. — Rev. fr. Mal. Resp., 1979/7/2/201—203.
5. Akoun G., Morel-Maroger L. J., Amith M. D., Verroust P. J. — Nouv Presse Med., 1975/4/1816.
6. Bousquet J., Michel F. B. — Rev. fr. Mal. Resp., 1978/6/6/629—654.
7. Bauli G., Pasquali J., Jary A., Saboutchi M., Hauptmann G., Roegel E. — Rev. fr. Mal. Resp., 1980/8/323—324.

Scanned with OKEN Scanner

8. Benatre A., Laugier J., Grenceponte M. C. — Nouv. Presse Med., 1976/5/1967.
9. Benatre A., Laugier J., Grenceponte M. C. — Rev. Fr. Mal. Resp. 1978/6/1/67—76.
10. Bigono J., Robert L. — Rev. Med., 1978/19/764—778.
11. Bollinelli R., Leophonte P. — Rev. Fr. Mal. Resp., 1979/7/2/107—115.
12. Bousquet J., Michel F. B. — Rev. fr. Mal. Resp., 1978/6/6/629—655.
13. Cadiou M. — G. M. France, 1978/85/6/519—524.
14. Charpin J. — G. M. France, 1978/85/33/3833—3840.
15. Chretien J. — Presse Med., 1970/78/921—925.
16. Chretien J. — Nouv. Presse Med., 1970/78/921.
17. Coulet M., Delage J., Molina C., Bidet J. M., Betail G., Brun J. — Rev. fr. Mal. Resp., 1978/6/1/55—60.
18. Daussy M. — Rev. fr. Mal. Resp., 1980/8/2/149—151.
19. Dry J., Leynadier F., Luce H. — La Nouv. Presse Med., 1980/9/21.
20. Duwoos H., Audesert Ch., Maunoury L., Guyonnaud C. D., Nouveau J. — Rev. fr. Mal. Resp., 1980/8/327—328.
21. Dudué P., Arnaud A., Orhek J., Charpin J. — Rev. fr. Mal. Resp. 1978/6/3/321—322.
22. Dy M. — La Nouv. Presse Med., 1979/27/2243—2247.
23. Eriksson S. — Acta Med. Scand., 1964/175/197.
24. Etievant M. — Rev. fr. Mal. Resp., 1978/6/1/5—10.
25. Even P., Sors H., Safran D., Reynaud P., Venet A., Debesse B. — Rev. fr. Mal. Resp., 1980/8/2/117—121.
26. Fichet D., Thomas F., Decroix G. — G. M. France 1978/85/29/3347—3350.
27. Findeisen D. G. R. — Veb Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 1971.
28. Fournier M., Vai F., Pariente R. — Rev. fr. Mal. Resp. 1978/6/4/393—405.
29. Fournier Cl., Dyan A., Hem B., Flejou Y., Bignon J., Brouet G. — Couer, 1976/7/767—780.
30. Gahel V., Dalinka M., Israel H., Libsmitz H. — Br. J. Radiology, 1973/46/427—432.
31. Gentilini M., Pinon J. M., Nosny Y., Sulahian A. — Rev. fr. Mal. Resp., 1975/3/29.
32. Geraint J. D., — Rev. fr. Mal. Resp., 1978/4/405—409.
33. Gervais P., Diamant-Berger O., Gervais A. — Rev. fr. Mal. Resp. 1979/2/7/149—159.
34. Godeau P., Sicard D., Herreman G., Imbert J. C., Ghozlan R. — Ann. Med. Int., 1972/123/967—973.
35. Godeau P., Wechsler B., Bletry D., Louvel A., Fanjoux J. — Sem. Hôp. Paris, 1975/51/2407—2414.
36. Grilliot J. P., Arnoud A. — Rev. fr. Mal. Resp. 1979/7/2/145—149.
37. Guerin J. C., Vitrey D., Kalb J. C. — Rev. fr. Mal. Resp., 1980/8/322—323.
38. Guillermand J. — Rev. Prat., 1971, 21/28/4234—4265.
39. Halland W. W. — Rev. fr. Mal. Resp., 1979/7/2/139—145.
40. Hauptmann G. — Rev. fr. Mal. Resp., 1978/6/1/37—48.
41. Heimburger N. — Bayer Symposium V. Proteinase Inhibitors 1974 ed, Springer Verlag Berlin—Heidelberg—New York.
42. Israle-Asselain R., Pocidalo J. J. — Respiration-Maladie Respiratoire, Ed. Flamarion 1971, 1—317.
43. Kay A. B. — Rev. fr. Mal. Resp., 1978/6/1/49—54.
44. Lagrue G. — Rev. fr. Mal. Resp., 1978/6/1/77—86.
45. Laine A., Lebas J., Hayem A. — Lille Med., 1976/21/2/140—143.

Scanned with OKEN Scanner

4.

TULBURĂRILE DE RITM

În ultimii ani s-au adus date noi privind mecanismele patogenice ce intervin în geneza aritmiilor, aspecte etiologice particulare, notîndu-se progrese remarcabile în diagnosticul și tratamentul acestora.

DATE ANATOMICE PRIVIND SISTEMUL EXCITOCONDUCĂTOR AL INIMII

Excitabilitatea inimii este asigurată de un țesut specializat în producerea și conducerea excitației.

Studiile recente au adus date noi care au înlăturat vechile concepții ale anatomiei clasice privind sistemul de comandă al inimii. Acest sistem este constituit din următoarele structuri:

— nodulul sinuzal;
— căile de conducere interarteriale și atriojoncționale;
— zona de joncțiune;
— fasciculul lui His și căile de conducere interventriculare.

Nodulul sinuzal

Nodulul sinuzal sau nodulul lui Keith-Flack este situat în atriul drept, în zona de joncțiune a acestuia cu vena cavă superioară. Posterior se întinde pînă la un relief vertical de pe peretele posterior al atriului drept, relief care poartă numele de crista terminalis a lui His și căreia, pe fața externă, îi corespunde un șanț — *sulcus terminalis*.

Nodulul sinuzal este o formațiune situată cel mai frecvent subepicardic și mai rar subendocardic, ceea ce face practic imposibilă înregistrarea directă a activității sale în explorările endocavitare.

Nodulul *Keith-Flack* este alungit, fuziform, avînd marele ax longitudinal de 10—20 mm și un ax transversal de 2—3 mm.

Structural este o formațiune mixtă miocardo-vasculo-nervoasă situată într-o masă de țesut conjunctiv lax care sporește cu vîrsta. La fibrele de colagen se adaugă fibre de reticulină, fibre elastice și o cantitate variabilă de grăsime.

De asemenea în nodulul sinuzal s-au descris două tipuri de celule:

— celulele P de aspect stelat, palide, sărace în miofibrile;

Scanned with OKEN Scanner

— celule T mici, ascuțite, alungite efilate, bogate în miofibrile. Sînt celule care realizează legătura cu țesuturile internodale și interartriale, fiind denumite din acest motiv celule tranziționale.

Nodulul sinuzal este vascularizat de ramuri din artera circumflexă stîngă, artera coronară dreaptă dar și de circulația extracardiacă din arterele bronșice (Petelentz).

Venele și vasele limfatice sînt invizibile la nivelul nodulului sinuzal și sînt abundente în epicardul vecin.

Inervația este asigurată de sistemul vegetativ prin simpaticul drept și vagul drept.

Nodulul sinuzal este cel care în mod normal imprimă cadența inimii, fiind cel la care descărcarea impulsurilor este de 60—80 bătăi pe minut.

Proprietățile electrofiziologice și automatismul nodulului sinuzal sînt datorite unei scăderi diastolice a gradientului de potasiu (gK).

Anatomic și electrofiziologic nodulul sinuzal se relevă a fi o formațiune neomogenă. După Lekieffre, nodulul sinuzal poate fi considerat ca o sumă de mai multe unități individuale, funcțional independente. Aceasta s-ar datori interpunerii de colagen, țesut slab conducător electric, printre elementele funcționale ale nodulului Keith-Flack.

Dereglările sistemului nervos vegetativ s-au dovedit a fi deosebit de importante în patologia nodulului sinuzal.

Căile de conducere intraatriale

Deși anatomia clasică susține inexistența unor căi preformate care conduc excitația de la nodulul Keith-Flack la nodulul Aschoff-Tawara, în prezent s-au descris trei fascicule:

— fasciculul lui Bachmann;

— fasciculul lui Wenckebach;

— fasciculul lui Thorell.

Fasciculul lui Bachmann sau fasciculul anterior pleacă din extremitatea anterioară a nodulului sinuzal. De la acest nivel se îndreaptă la stînga, trecînd înaintea cavei inferioare pentru a întîlni partea stîngă a peretelui interatrial. La acest nivel fasciculul lui Bachmann se bifurcă:

— un ram își continuă drumul către atriul stîng: fasciculul interatrial al lui Bachmann;

— un al doilea ram își schimbă direcția, devenind descendent pe partea anterioară a septului interartrial, mergînd pentru a întîlni nodulul Aschoff-Tawara.

Fasciculul lui Wenckebach se desprinde din nodulul sinuzal care înconjoară cava superioară, ajunge pe peretele interatrial pe care coboară, pentru a pătrunde apoi în nodulul atrioventricular.

Fasciculul lui Thorell este un fascicul posterior. După ce se desprinde din nodulul sinuzal se îndreaptă către *crista terminalis* de pe peretele posterior al atriului drept pe care o parcurge pînă la orificiul cavei inferioare. De aici depășește sinusul coronar și pătrunde în regiunea atrioventriculară. Marea majoritate a fibrelor ce intră în componența acestui fascicul trec între nodulul atrioventricular și endocard și se termină în zona de joncțiune a acestuia cu fasciculul lui His.

Scanned with OKEN Scanner

Căile intraatriale au aceeași vascularizație și inervație ca și nodulul sinuzal, cu deosebirea că sistemul simpatic este reprezentat de simpaticul drept.

Zona joncțională

Anatomic, joncțiunea atrio-ventriculară sau, mai corect, elementele ce o compun se găsesc situate în triunghiul lui Koch. Laturile acestui triunghi sînt:

— *latura superioară* este dată de banda sinuzală, situată în continuarea cornului inferior al valvulei lui Eustachio. În grosimea ei se află ligamentul lui Todaro;

— *latura posterioară* este dată de valvula lui Thebesius;

— *latura anterioară* este determinată de marginea posterioară a orificiului atrio-ventricular drept și valva septală a tricuspidei.

Funcțional se deosebesc următoarele zone distincte în joncțiune:

a. zona nodală propriu-zisă (N) care corespunde descrierii inițiale a nodulului Aschoff-Tawara;

b. zona atrio-nodală (AN);

c. zona nodo-hisiană (NH).

Aceste două zone, AN și NH, posedă proprietăți de automatism, ceea ce le dă posibilitatea de a se institui ca pacemakeri;

d. zona prenodală atrială (PA) adiacentă porțiunii atrio-nodale;

e. zona H (NH) este adiacentă porțiunii nodo-hisiene.

Vascularizația nodulului atrio-ventricular este dată în 50% din cazuri de artera coronară dreaptă, în 20% din cazuri de artera coronară stîngă și în 30% din cazuri de ramuri din ambele coronare.

Inervația colinergică este dată de pneumogastricului stîng iar cea adrenergică de simpaticul stîng.

Din punct de vedere electrofiziologic, la acest nivel sînt importante două caracteristici:

— excitabilitatea redusă;

— perioada refractară lungă.

Aceste două proprietăți determină o încetinire a conducerii impulsului de la atrii la ventriculi.

De asemenea, aici trebuie reamintită posibilitatea ca zonele AN și NH să capete proprietăți de automatism și să se instituie ca pacemakeri.

În unele situații se pot întîlni căi anatomice anormale care trec direct de la atriu la ventricul, adevărate căi de șuntare a nodului atrio-ventricular.

S-au descris trei căi accesorii care în clinică sînt responsabile de sindroamele de preexcitație. Aceste căi sînt:

a. fasciculul lui *Kent*, un fascicul muscular care face legătura între atrii și ventricul;

b. fasciculul lui *Machmaim*, care face legătura dintre partea inițială a fasciculului His și musculatura ventriculară;

c. fasciculul lui *James*, un fascicul muscular care leagă atriile de porțiunea proximală a fasciculului His.

Aceste căi, descrise inconstant în sindroamele de preexcitație, sînt și în prezent discutabile.

Scanned with OKEN Scanner

Fasciculul lui His și căile de conducere intraventriculare

Fasciculul lui His începe printr-un trunchi comun care rapid se ramifică în „fasciculul posterior stîng, ramura dreaptă și fasciculul anterior stîng" (A. Onat, 1980).

Ipoteza lui Rosenbaum consideră ramul stîng al fasciculului His, atît anatomic cît și funcțional, o structură bifasciculară. Imediat ce ajunge la endocardul septal, ramul stîng al fasciculului His se divide în:

— *ramul anterior*, care merge înainte spre mușchiul papilar anterior stîng;

— *ramul posterior*, care continuă traiectul principal și merge în mușchiul papilar posterior.

Studiile anatomice din ultimii ani dau pentru ramul stîng al fasciculului His o structură elicoidală, de elice sau trifasciculară.

Demoulin, studiind 49 de inimi umane cu ajutorul unor secțiuni septale paralele cu inelul atrio-ventricular, a observat următoarele: în toate cazurile ramul stîng se situează între valvele aortice și coronara dreaptă cu ramurile ei. Acest ram se dispune pe un traiect oblic în jos și înainte și, după o distanță foarte mică, se împarte într-un fascicul anterior foarte fin, și un fascicul posterior lat. Dar acest autor a observat în 67% din cazuri o a treia subdiviziune, uneori mai lată ca celelalte două, care se îndreaptă către suprafața septului median al inimii.

Această a treia ramificație pe cazuistica lui Demoulin a rezultat:
— în 17 cazuri din ramul stîng comun;
— în 7 cazuri din fasciculul anterior stîng;
— în 9 cazuri din fasciculul posterior stîng.

În alte 11 cazuri, fasciculul anterior și posterior se ramifică în sept iar în ultimele 5 cazuri fibrele septale se desprind din originea fasciculului posterior. Între aceste ramificații se stabilesc multiple conexiuni.

Se observă deci că în realitate cazurile în care ramul stîng se împarte în trei fascicule (anterior, posterior și septal) sînt mai frecvente, dar concepția bifasciculară s-a impus realizînd corespondentul clinic al noțiunii de hemibloc.

În privința structurii anatomice a sistemului de comandă al inimii, părerile sînt împărțite. Pentru a rezuma ideile actuale putem spune că sistemul excitoconducător este reprezentat de:

a. nodulul sinuzal;

b. căile de conducere interatriale reprezentate de:
— fasciculul interatrial al lui Bachmann;
— fasciculele atrio-nodale: — anterior;
— mediu;
— posterior;

c. zona de joncțiune divizată funcțional în mai multe sectoare;

d. căile aberante atrio-ventriculare: fasciculul Kent, Machaim, James;

e. fasciculul lui His și ramurile sale drept și stîng, ramul stîng împărțindu-se într-un fascicul anterior, septal și posterior.

f. rețeaua lui Purkinje, rezultată din ramificarea intraventriculară a căilor de conducere care fac trecerea la musculatura ventriculară.

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea electrică a cordului este rezultatul schimburilor ionice transmembranare care prezintă caracteristicile tipului Hodgkin-Huxley.

În ultimii ani două direcții principale de cercetare au orientat studiile de electrofiziologie:

— studiul curentului lent de intrare calcico-sodic;

— studiul fenomenului de reintrare.

Studiul curentului lent de intrare calcico-sodic

Polaritatea membranelor celulare care caracterizează starea de repaus este determinată de concentrațiile ionice diferite de o parte și de alta a membranei celulare: Na^+ în spațiul extracelular, K^+ în spațiul intracelular. Acestei polarități, pozitiv la exterior și negativ la interior îi corespunde o diferență de potențial, măsurată de o parte și de alta a membranei, de aproximativ 90 mV.

Dezvoltarea activității celulare este caracterizată de modificarea polarității cu dezvoltarea unui potențial de acțiune.

Conductanța potasică (gK_1) este dependentă exclusiv de potențialul de membrană, fiind independentă de timp. Această conductanță este cea care determină polarizarea celulei miocardice în diastolă și de care depinde potențialul de repaus (Er). Acest potențial de repaus, cu o valoare de 90 mV, tinde să egaleze valoarea potențialului pentru potasiu (EK), de aproximativ 100 mV.

Conductanța sodică (gNa) este o conductanță dependentă de potențialul de membrană, dar și de timp. Ea angajează pătrunderea Na în celulă și accentuarea depolarizării acesteia pe de o parte, iar pe de altă parte favorizează deschiderea conductanței calcice (gCa).

Conductanța calcică (gCa) apare la un potențial mai mic decît cea pentru Na și este activată și inactivată mai lent ca gNa, fiind numită și conductanță lentă sau canal lent (Slow Channel). Ea dă naștere unui curent de intrare lent (Slow inward current).

Practic însă, odată cu calciul, în celulă intră și sodiul, astfel că acest canal este de fapt un canal lent calcico-sodic sau gCaNa (Rougier 1969).

Deci trecerea de la potențialul de repaus la cel de acțiune se realizează în trepte cu deschidere succesivă:

1) gK, independentă de timp, își desfășoară potențialul de membrană de la 90 mV la 60 mV;

2) gNa, dependent de timp, se dezvoltă de la —60 mV, angajînd o depolarizare amplă, scurtă, rapidă;

3) gCa apare de la aproximativ 40 mV, posibil datorită asocierii conductanței sodice, realizînd o conductanță lentă.

Existența unei duble participări calcico-sodice la curentul lent este foarte importantă, deoarece permeabilitatea sistemului P/Ca—P/Na este variabilă de la un țesut la altul. Scăderea acestui raport face ca acest curent lent să devină majoritar sodic (Akiyama, Fazzard 1979). Acest lucru este valabil pentru țesutul excitoconducător din nodulul sinuzal (Noma 1977) și nodului atrio-ventricular (Akiyama, Fozzard 1979).

Înregistrarea potențialelor de acțiune miocardice evidențiază o fază ascendentă rapidă (gNa) urmată de un platou (gCa—Na). Graficul obți-

Scanned with OKEN Scanner

nut variază cu zona înregistrată iar în țesutul nodal nu se vede decît o fază ascendentă rapidă (gNa).

Rezultă deci că schimburile ionice caracteristice activității celulare determină curenți de intrare (Ii) și curenți de ieșire (Ie).

De asemenea, orice sarcină pozitivă care intră în celulă (Na, Ca) determină depolarizarea acesteia, și orice sarcină negativă care iese din celulă angajează repolarizarea sau hiperpolarizarea ei.

Dacă Ii=Ie, potențialul de membrană rămîne neschimbat.

Dacă Ii este mai mare ca Ie, membrana se polarizează.

Dacă Ii este mai mic ca Ie, membrana se repolarizează.

Aceste conductanțe ionice, fie lente fie rapide, sînt controlate printr-un sistem de activare-inactivare. Ipotetic, fiecare canal este controlat de două porți:

— una închisă în repaus;

— alta deschisă în repaus.

Cea închisă în repaus se deschide cînd membrana se depolarizează:

— poarta m pentru I_{Na};

— poarta d pentru I_{Ca-Na}.

Cea deschisă în repaus se închide cînd membrana este depolarizată:

— poarta h pentru I_{Na};

— poarta f pentru I_{Ca-Na}.

Deschiderea porților este funcție de potențialul de membrană și este notată cu: 0 — poarta închisă, 1 — poarta complet deschisă.

Exemplu: o fibră musculară miocardică parțial depolarizată de aproximativ 50 mV în loc de 90 mV. În această situație poarta h este închisă, astfel că depolarizarea bruscă nu poate declanșa un curent rapid sodic. În schimb, poarta f rămîne deschisă, ea nu se inactivează decît la depolarizări importante și deci curentul lent se produce. Înregistrarea grafică va arăta răspunsuri lente asemănătoare platourilor, lipsite însă de faza ascendentă inițială.

În patologie, această situație caracterizează celulele cu metabolism alterat prin ischemie sau diferiți inhibitori metabolici.

Interesul pentru acest canal lent calcico-sodic s-a manifestat cînd s-a dovedit că unele aritmii depind de integritatea acestui canal. După Zipes, un ritm sinuzal și o conducere nodală normală nu pot exista dacă curentul lent este alterat. Se pare că există două tipuri de celule:

— celule cu automatism rapid, dependente de I_{Na}, situate în pereții atriali și ventriculari;

— celule cu automatism lent dependente de I_{Ca-Na} (zona N a nodului atrio-ventricular).

Acest lucru este important, deoarece aritmii de același tip sînt diferite, după cum în producerea lor este implicat canalul rapid sau lent. De aici și tratamentul diferă, aritmiile răspunzînd favorabil la agenții terapeutici care blochează canalul în cauză. Astfel, tulburările de ritm din infarct apărute precoce răspund la lidocaină, cele tardive fiind rezistente la acest tratament.

Studiul fenomenului de reintrare

Două mecanisme principale au fost propuse pentru a explica geneza tahicardiilor:

— un mecanism activ — focarul ectopic;

— un mecanism pasiv — reintrarea.

Scanned with OKEN Scanner

În fenomenul de reintrare nu este tulburat automatismul ci conducerea impulsului, fenomenul de reintrare apărînd cînd zone miocardice vecine diferă în perioadele lor refractare și viteza lor de conducere.

Exemplul cel mai convingător este cel al tahicardiilor joncționale.

Normal influxul trece prin zona de joncțiune (nodul atrio-ventricular) pe două căi, alfa și beta, și depolarizează ventriculii. Dacă o extrasistolă este blocată pe calea beta și condusă pe calea alfa, în timp ce influxul trece prin calea alfa, calea beta iese din perioada refractară și conduce retrograd influxul. Această conducere retrogradă va determina un răspuns atrial, răspuns ce va fi condus pe alfa, beta fiind din nou în perioada refractară. În acest fel tahicardia se autoîntreține.

Aceeași situație poate fi la diferite nivele, ventricular sau în alte cazuri (WPW), dar principiul de producere al tahiaritmiei este același.

Mecanismul de reintrare responsabil de producerea tahicardiilor ventriculare este cunoscut de mult, dar implicarea lui în producerea tahicardiilor ventriculare idiopatice este de o dată relativ recentă.

Frecvența acestor forme de tahicardie ventriculară este dificil de stabilit, procentajul dat fiind de 7—10%. S-au descris serii de cazuri cum ar fi:

— 16 cazuri la 161 bolnavi (Bouvrain);
— 49/553 (Sebastien);
— 39/518 (Welens).

Demonstrarea fenomenului de reintrare la etaj ventricular a fost făcută electrofiziologic de către Han, Hoffman, Cranefield care au insistat asupra fenomenelor de conducere lentă și de bloc unidirecțional la etaj ventricular. Aceste noțiuni au fost aplicate în clinică de Wellens, Blanchat, Warin, Rosen, Fontaine.

Explorările endocavitare și cartografia în ritm sinuzal apoi în tahicardia ventriculară au permis intervenții chirurgicale curative. Astfel, o secțiune profundă este aplicată pe circuitul de reintrare cît mai aproape posibil de emergența influxurilor. Se pare că această terapie de excepție dă rezultate bune (Spurell, Fontaine).

ROLUL SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV ȘI AL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ÎN GENEZA ARITMIILOR

Inervația vegetativă a cordului, simpatică și parasimpatică, se distribuie acestuia după ce formează un plex în jurul marilor vase. Repartizarea exactă a terminațiilor acestui sistem nu este însă nici pînă în prezent clar definită.

Sistemul nervos simpatic

Calea eferentă a sistemului simpatic este reprezentată de neuronii preganglionari colinergici care se desprind din coloana intermedio-laterală a măduvei, din primele segmente cervicale. Axonii acestor neuroni ajung la ganglionii simpatici paravertebrali și la ganglionul stelat, unde fac sinapsă cu neuronii postganglionari. Axonii acestor neuroni se distribuie miocardului și țesutului excito-conducător al inimii după ce constituie plexurile cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

Aceşti axoni terminali au un diametru de 200 microni. Vecinătatea cu ţesutul miocardic creează posibilitatea eliberării mediatorilor la fiecare bătaie cardiacă, axonii fiind stimulaţi de influxul ce însoţeşte potenţialele de acţiune miocardice (Rand N. J., Nott M. W. 1977).

Studii recente au arătat că celulele pacemaker ale inimii sînt surse de catecolamine. Aceşti mediatori au fost izolaţi din cordul embrionului uman înainte de apariţia şi dezvoltarea inervaţiei simpatice.

Experienţele pe cord izolat cu depleţie catecolaminică prin rezerpină au arătat o încetinire a ritmului cordului, ceea ce a sugerat posibilitatea intervenţiei catecolaminelor endogene la reglarea ritmicităţii.

Receptorii adrenergici izolaţi la nivelul cordului sînt de mai multe feluri:

a. *receptori* $beta_1$ — sînt cei care predomină răspunzînd la fel la noradrenalină şi adrenalină;

b. *receptorii* $beta_2$ — în număr mult mai mic, sînt cei care favorizează răspunsurile inotrope pozitive şi metabolice.

Pe ansamblu, acţiunile cardiace ale sistemului simpatic sînt:

— cronotrope +;
— dromotrope +;
— batmotrope —;
— inotrope +;
— tonotrope +.

c. *receptorii dopaminergici:* dopamina este precursorul metabolic imediat al adrenalinei la nivelul nervilor simpatici terminali, enzima de conversie fiind *dopamin-beta-hidrolaza.* Dopamina este inhibată de acţiunea receptorilor prejoncţionali, această inhibare fiind mediată de receptorii specifici de dopamină (Langer S.Z. 1973; Hope W., Mcculloch M. W, Rand M. J., Stroy D. F. 1975).

Noradrenalina este şi ea inhibată de acţiunea receptorilor prejoncţionali. Existenţa acestor receptori complică transmiterea noradrenergică la cord.

Recent s-a arătat că noradrenalina creşte permeabilitatea celulelor nodale pentru calciu, accelerînd astfel depolarizarea lentă diastolică (Guilbeau J. C., Princ G. 1980).

Sistemul nervos parasimpatic

Inervaţia parasimpatică a sistemului excitoconducător al inimii este reprezentată de vagul drept pentru nodulul sinuzal şi vagul stîng pentru nodulul atrio-ventricular.

Acetilcolina reduce forţa de contracţie a miocardului atrial, dar nu şi pe cea a miocardului ventricular. Ea scade durata de acţiune a potenţialelor atriale, reducînd durata perioadei refractare.

Asemănător sistemului nervos simpatic, şi sistemul parasimpatic are receptori diferiţi:

— muscarinici;
— nicotinici.

Receptorii nicotinici ai mediatorului colinergic din cord sînt situaţi în ganglionii sinaptici. Descărcarea acetilcolinei determină apariţia de potenţiale postsinaptice. Acestea sînt modulate de către dopamina din celule SIF care sînt amestecate cu celulele ganglionare, mai ales în no-

Scanned with OKEN Scanner

dul sinoatrial şi septul ventricular, unde aceste celule se găsesc probabil în asociaţie cu ţesutul excitoconducător (Jacobowitz D. 1967). Celulele SIF par să funcţioneze ca interneuroni. Eliberarea de dopamină de către celulele SIF acţionează pe receptori dopaminergici specifici şi produc inhibarea potenţialelor postsinaptice, hiperpolarizînd membranele celulare.

Interacţiunea neuronală adrenergică şi colinergică

Terminaţiile sistemului nervos vegetativ colinergic postganglionare şi noradrenergice, la nivelul cordului, sînt adesea asociate.

Interacţiunile dintre aceste două sisteme se realizează la nivel neuronal şi intracelular.

Interacţiunile interneuronale. Acetilcolina eliberată de vag, acţionînd pe receptorii muscarinici, scade eliberarea de noradrenalină din neuronii simpatici. În concentraţii foarte mici însă acetilcolina eliberează noradrenalina din neuronii noradrenergici (Story D. F., Allen G. S., Glaver A. B., Hope W., Rand M. J. 1975).

Noradrenalina eliberată de neuronii adrenergici poate inhiba eliberarea de acetilcolină, acţiune mediată de receptorii alfa (Paton W. D. M. 1969).

Interacţiunea intracelulară. Beta-receptorii sînt asociaţi în membrana celulară cu adenilciclaza şi acţiunea este datorită conversiei ATP în AMPc.

Receptorii muscarinici, acţionînd tot pe o ciclază, produc conversia GTP şi GMPc.

Atît AMPc cît şi GMPc sînt inactivaţi de fosfodiesterază, dar nu este încă cunoscută precis fosfodiesteraza specifică fiecărei dintre aceste nucleotide.

Recent, s-a văzut că AMPc favorizează eliberarea noradrenalinei ca răspuns la stimularea nervoasă (Fatz M., O'Dea K. F. 1977).

GMPc are un rol opus AMPc, putînd activa alfa-receptorii prejoncţionali sau receptorii muscarinici.

Concluzii

Rezultă deci că activitatea cardiacă este supusă unei intervenţii modelatoare vegetative deosebit de complexe. Această intervenţie se poate face:

— reflex;
— pe cale centrală;
— prin punerea în funcţie a interrelaţiilor la diferite etaje ale sistemului nervos central.

a. *Intervenţia reflexă*

Intervenţia reflexă constituie mecanismul cel mai important, fiind legat de reglarea presiunii arteriale — reflexul Hering-Cyon. Este un reflex determinat de excitarea baroreceptorilor sinocarotidieni şi din crosa aortei, ce are drept efect:

— inhibiția centrilor vasomotori bulbari și deci frînarea simpatică și a tonusului vasoconstrictor;

— întărirea activității cardio-frenatoare a vagului.

Alte reflexe se nasc din chemoreceptori (glomusul carotidian):

— hipercapnia, acidoza, hipoxia care determină tahicardie.

În sfîrșit, a treia categorie de reflexe sînt cele legate de sensibilitatea viscerală:

— reflex cardio-respirator — creșterea frecvenței cardiace în inspir;

— reflex oculo-cardiac — compresia globilor oculari determină bradicardie;

— o dilatație de organ sau o excitație traheală, un șoc abdominal pot antrena o sincopă vagală.

b. *Intervenția centrală*

Centrii cardio-reglatori sînt sensibili la variațiile chimice ale compoziției sanguine, dar acest mecanism nu intervine în condiții fiziologice.

c. *Intervenția intercentrală la diferite nivele*

Etajele din sistemul nervos central unde se produc reflexe vegetative cu răsunet cardiac sînt:

— hipotalamusul: frica, emoțiile determină tahicardie;

— bulbul: bradicardia din somn;

— diencefalul: tahicardia din efort.

Intervenția sistemului nervos central în reglarea activității inimii sau/și în producerea aritmiilor a făcut obiectul unor interesante cercetări în ultimii ani.

Folosind metode complexe de înregistrare și observare a efectelor stimulării nervoase ca și a substanțelor blocante, Randall și Armour au demonstrat existența de fibre nervoase simple și pe nervii micști, impulsuri aferente originare în miocard urcînd spre sistemul nervos central. Asemenea impulsuri din ariile aferente ale variatelor reflexe cardio-cardiace s-au descris la specii diferite. Studiile făcute au arătat foarte clar că nu numai ramurile mici ale sistemului nervos simpatic, distribuite în aproape tot miocardul, ci și stimularea ganglionului stelat sau a trunchiurilor mari nervoase au ca rezultat creșteri diferite ale forței de contracție în diferite arii ventriculare sau atriale. Mai mult decît atît, stimularea anumitor ramuri se poate asocia cu creșteri sau scăderi ale ritmului cardiac. Astfel căile anatomice ce există sînt suficient de separate ca un impuls sosit în sistemul nervos central să poată fi direcționat într-o anumită zonă a miocardului fără a afecta alte arii.

Integrarea răspunsurilor autonome. Se admite azi că există posibilitatea stabilirii unor legături la nivelul sistemului nervos central, astfel încît variați stimuli proveniți de la receptori chimici sau de presiune să poată fi integrați. Impulsurile aferente de la baroreceptorii ventriculari și marile vase merg prin nervii IX și X spre nucleii tractusului solitar și stabilesc legături cu centrii superiori, mai ales cu cei din talamus și hipotalamus și cîteodată cu neocortexul. Conexiunile cu cerebelul rămîn încă neexplorate.

Impulsurile aferente provenind de la centrii superiori pot afecta atît eferențele vagale cît și eferențele simpatice. Conexiunile interneuronale

Scanned with OKEN Scanner

din sistemul nervos central s-au dezvoltat ca circuite inhibitorii care modulează răspunsurile la diferite impulsuri.

Bernard și Weiss prezintă date ce arată posibilitatea de influențare a ritmului cardiac. Folosind metoda biofeedback-ului ei au arătat un număr de opt bolnavi cu aritmii cardiace, cinci dintre aceștia învățînd să-și scadă frecvența ritmului anormal. Atît creșterea cît și scăderea ritmului cardiac pare să fie mediată prin schimbări în tonusul vagal, deoarece propranololul sau adrenalina par a nu afecta capacitatea de schimbare a ritmului cardiac. Atropina anulează cîteodată răspunsul, atît bradicardia cît și tahicardia.

Engel a descris un grup de pacienți cu sindrom WPW, care în timpul proceselor de condiționare au fost capabili să-și schimbe conducerea, astfel încît ei au putut conduce impulsul pe cale normală sau pe cale aberantă. Mecanismul acestei schimbări cît și semnificația clinică nu sînt suficient studiate.

Studiile de condiționare pe om sînt recente și nu s-a demonstrat încă dacă efectele pot fi de durată.

Aritmiile pot apărea și ca rezultat al activității sistemului nervos central. Reflexele cardio-cardiace pot avea ca rezultat schimbări ale ritmului cardiac cu modificări ale performanțelor miocardice sau ale consumului de oxigen. Studiile pe oameni indică faptul că ritmul cordului și aritmiile pot fi susceptibile la diferite influențe venite din sistemul nervos central. Folosirea biofeedback-ului necesită însă cercetări aprofundate.

Scanned with OKEN Scanner

5.

APORTUL EXPLORĂRILOR ENDOCAVITARE IN DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE RITM

ISTORIC

De la primele înregistrări endocavitare din 1945, efectuate de Lenegre şi Maurice, această metodă s-a dezvoltat aducînd elemente noi, ce au permis înţelegerea şi explicarea tulburărilor de ritm şi de conducere.

Levine şi Goodale, în 1950, raportează înregistrarea activităţii electrice a sinusului coronar şi, în 1954, Giraud, Latour, Puech realizează primele studii de stimulare cardiacă. În 1958 Allanis studiază experimental înregistrarea activităţii trunchiului His şi, după un an, Sodi-Palaares înregistrează activitatea ramurilor hisiene.

În 1960, Giraud, Puech şi Latour înregistrează activitatea fasciculului His la om, la un bolnav cu defect septal interatrial.

În 1967, Scherlag codifică această metodă pentru a putea fi folosită în clinică curent şi tot el este cel care impune calea femurală de abord.

Ulterior, explorările endocavitare au evoluat odată cu perfecţionarea materialului folosit şi, din metode de explorare au devenit şi metode de tratament. Nu vom dezvolta tehnicile de abord sau aparatura uzitată, deoarece acestea sînt variate şi depind de scopul explorării. Vom arăta doar pe scurt care sînt actualmente explorările ce se efectuează, statice sau dinamice şi farmacologice, ca şi valorile normale ale parametrilor investigaţi.

METODELE DE EXPLORARE STATICĂ

Aceste metode constau în determinarea în condiţii bazale a activităţii la diferite nivele, activitate măsurată cu ajutorul sondelor de explorare endocavitară. Aceste metode cuprind:

— înregistrarea potenţialului hisian;
— înregistrarea activităţii atriilor şi ventriculilor;
— înregistrarea activităţii nodului atrioventricular;
— măsurarea intervalelor de conducere.

Scanned with OKEN Scanner

Înregistrarea potențialului hisian

Pentru înregistrarea potențialului hisian, calea de abord este calea venei femurale. Sonda se plasează în ventriculul drept, de unde se retrage treptat pînă ce se poziționează în contact cu inelul atrioventricular. La acest nivel, sonda de explorare este în raport cu fasciculul His.

Potențialul hisian se înscrie între auriculogramă și ventriculogramă, este un complex rapid cu o durată de 10—25 msec, difazic sau trifazic, dar morfologia sa variază cu deplasarea sondei de înregistrare.

Înregistrarea activității atriilor și ventriculilor

Sonda de explorare este amplasată în atriul drept la trei nivele diferite:

— în regiunea sinuzală, la joncțiunea cavei superioare cu atriul drept, nivel la care se înregistrează activitatea atrială cea mai precoce;

— în regiunea inelului tricuspidian unde se înregistrează activitatea atrială joasă;

— în regiunea sinusului coronar sau în atriul stîng cînd bolnavul are un defect septal, unde se înregistrează activitatea atriului stîng.

Înregistrarea la aceste trei nivele simultan permite studiul căilor de preexcitație.

Activitatea ventriculară se traduce printr-un potențial polifazic V înregistrat printr-o sondă introdusă în cavitatea ventriculului drept.

Înregistrarea activității nodului atrioventricular.

Activitatea nodului Aschoff-Tawara se înscrie ca un accident difazic, situat la sfîrșitul auriculogramei cu o deflexiune principală lentă, durînd aproximativ 40 ms.

Măsurarea intervalelor de conducere

Accidentele A, H, V, endocavitare au drept corespondent electrocardiografic unda P și respectiv complexul QRS. În acest fel pot fi măsurate intervalele următoare:

— intervalul PA, de la debutul lui P la începutul lui A, înregistrat în derivațiile hisiene. Are o valoare de 30—35 ms (Puech) și explorează conducerea intraauriculară;

— intervalul AH, de la debutul lui A la debutul lui H; are o valoare de 50—120 ms după Narula, iar după Puech 45—100 ms și explorează conducerea prin nodulul atrioventricular;

— intervalul HV, de la începutul lui H la începutul lui V, cu o durată de 35—55 ms, care explorează conducerea intraventriculară.

În afară de aceste metode statice, explorarea endocavitară cuprinde și metode dinamice, din care mai importante sînt:

— stimularea atrială la ritm fix;
— înregistrarea timpului de recuperare sinuzală;
— măsurarea timpului de conducere sino-atrial;
— măsurarea perioadelor refractare.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL PRIN ELECTROSTIMULARE ATRIALĂ AL TAHICARDIILOR PRIN MECANISM DE REINTRARE

Prin electrostimulare pot fi tratate:

— tahicardiile supraventriculare prin mecanismul reintrării;

— tahicardiile atriale prin descărcarea unui focar ectopic atrial;

— flutterul atrial,

și nu poate fi tratată fibrilația atrială (Pittman D. R., Makar J. S., Kooros K. S., Joyner C. P., Furman S., Streian C., Pop T., Gavrilescu S.).

Electrostimularea rezolvă aritmia prin unul din următoarele mecanisme:

— suprimarea prin overdriving a unui focar ectopic;

— întreruperea unei mișcări circulare de reintrare de către un stimul aplicat pe atriu ori pe ventricul într-un moment critic;

— transformarea unei aritmii autoîntreținute stabile (tahicardie paroxistică sau flutter atrial) într-o aritmie instabilă (fibrilație atrială) cu perspective de conversie spontană.

Tehnicile tipizate pot fi:

— stimularea atrială rapidă la o frecvență superioară activității atriale (peste 200 stimuli/min) cu o intensitate de 5—25 mA care va determina:

— fie suprimarea focarului de automatism ectopic;

— fie dezorganizarea activității electrice atriale cu obținerea unei fibrilații atriale;

— fie blocarea joncțiunii atrio-ventriculare de către conduceri repetitive ascunse care au drept consecință rărirea cadenței ventriculare;

— stimularea electrică a atriului cu stimuli unici, sau cu mai mulți stimuli de frecvență inferioară care realizează captura atriului, întreruperea circuitului de reintrare și restabilirea ritmului sinuzal;

— stimularea ventriculului cu un stimul unic sau cu doi stimuli aplicați succesiv și rapid care determină întreruperea circuitului de reintrare ce cuprinde atriile, joncțiunea și ventriculii, întrerupere urmată de instalarea ritmului sinuzal;

— o altă metodă constă în stimularea regulată a ventriculilor, eventual asociată cu o medicație antiaritmică, poate avea ca efect regularizarea activității cardiace prin:

— propagarea undei retrograde către atrii;

— creșterea debitului cardiac și a debitului coronarian, creștere care suprimă eventualele focare de ischemie generatoare de aritmii.

Tahicardiile paroxistice supraventriculare prin reintrare se tratează prin:

— stimularea atriului cu un stimul unic plasat într-un moment „critic" al ciclului cardiac propriu fiecărui bolnav, restabilirea ritmului sinuzal fiind posibilă numai în cazurile în care frecvența tahicardiei nu este prea mare;

— aplicarea pe atriu a doi stimuli în succesiune rapidă, metodă indicată în cazul ritmurilor atriale rapide, rezultatele fiind asemănătoare cu acelea obținute printr-o stimulare unică;

— stimulare continuă a atriului la o frecvență inferioară frecvenței spontane, pînă în momentul captării atriului de către un stimul sosit în momentul critic care întrerupe aritmia, rezultînd restabilirea ritmului sinuzal într-un număr de cazuri similar cu acela din metodele precedente;

Scanned with OKEN Scanner

— stimularea ventriculului cu un singur stimul plasat într-un moment critic sau cu doi stimuli în succesiune rapidă, fapt ce realizează în mod constant oprirea tahicardiei;

— stimularea ventriculului la o frecvență inferioară tahicardiei, astfel că unul din stimuli, care depolarizează ventriculul înaintea undei circulare pe cale anterogradă, întrerupe aritmia. Alteori stimulul capturat de către ventricul se propagă retrograd către atriu blocat, la nivelul joncțiunii atrio-ventriculare, atunci cînd încearcă să revină la ventricul;

— stimularea rapidă a atriului cu o frecvență de peste 200 stimuli/min, la o intensitate de 5—20 mA, determină în aproape toate cazurile reluarea ritmului sinuzal, fie imediat fie după întreruperea stimulării după o scurtă perioadă de fibrilație atrială.

Tratamentul prin electrostimulare atrială a tahicardiilor paroxistice, generate de un focar ectopic cu descărcare repetitivă, poate fi realizat doar prin stimularea rapidă a atriului. După cîteva secunde sau minute de stimulare atrială rapidă fie că se obține instalarea ritmului sinuzal, fie că se transformă ritmul inițial într-o fibrilație atrială, care la rîndul ei trece spontan în ritm sinuzal sau se permanentizează ca atare, beneficiind de conversia medicamentoasă.

Alteori aritmia atrială nu este influențată, dar stimularea artificială determină blocarea joncțiunii atrio-ventriculare cu conduceri ascunse repetitive, ceea ce are drept efect rărirea ritmului ventricular.

Instalarea ritmului sinuzal este consecința suprimării prin overdriving a focarului ectopic, în timp ce producerea fibrilației atriale este rezultatul acțiunii unui stimul asupra atriului în perioada vulnerabilă a acestuia.

Avantajele acestei metode față de terapeuticile tradiționale, șoc electric, antiaritmice, sînt următoarele:

— nu este o metodă dureroasă și nu necesită anestezie;

— este lipsită de efecte secundare cum ar fi deprimarea contractilității miocardice și aritmiile postconversie electrică;

— poate fi folosită în mod iterativ dacă se lasă pe loc cateterul electrod fără nici un diconfort adițional pentru pacient;

— poate fi utilizată cu deplină securitate la bolnavii aflați în stare gravă;

— cateterul electrod poate fi folosit la înregistrarea electrocardiogramei endocavitare;

— sub protecția electrostimulării, medicația antiaritmică este ușor de administrat fără teama de a se deprima excesiv nodulul sinuzal sau joncțiunea atrio-ventriculară.

Indicațiile metodei pot fi sistematizate astfel:

— alergia la medicamentele antiaritmice;

— pacienții ce dezvoltă ușor bradicardie sinuzală marcată sau tulburări avansate de conducere atrio-ventriculară după medicamentația antiaritmică;

— aritmiile paroxistice ce apar pe fondul unei bradicardii sinuzale sau pe un bloc atrio-ventricular;

— tulburările de ritm prezente la bolnavii tratați cu digitală sau tulburările de ritm, consecințe ale intoxicației digitalice;

— tulburările de ritm care nu se controlează decît cu doze mari de antiaritmice;

Scanned with OKEN Scanner

— subiecții cu semne severe de deprindere a contractilității miocardice sau aflați în condiții care pot deprima funcția de pompă a inimii (infarct miocardic acut, miocardită acută, bolnavi operați recent de cord);

— tulburările de ritm recente care ar necesita aplicarea repetată la intervale scurte a numeroase șocuri electrice externe;

— persoanele la care este contraindicată anestezia;

— aritmiile ce survin în cursul unui cateterism cardiac sau al căror diagnostic nu poate fi stabilit decît cu ajutorul electrocardiogramei endocavitare.

Metoda nu este lipsită însă de riscuri. Dintre incidentele sau/și accidentele ce se pot întîlni menționăm:

— migrarea sondei în ventricul avînd drept consecință antrenarea extrasistolică ventriculară susceptibilă de a declanșa o fibrilație ventriculară. Acest incident se previne prin poziționarea corectă a sondei electrod în atriul drept. O altă complicație rezultă din dezvoltarea unei tromboflebite de cateter ce poate apărea în condițiile menținerii prelungite a cateterului. Se previne prin respectarea riguroasă a asepsiei și a tehnicii de inserție venoasă a cateterului;

— perforarea septului sau a peretelui liber atrial care impune retragerea imediată a cateterului-electrod la un nou sediu;

— se mai semnalează complicații infecțioase care se evită printr-o corectă asepsie și tratament antibiotic preventiv la valvulari sau congenitali și în cordul pulmonar;

— secusa diafragmatică generată de stimularea frenicului este fără pericol, însă este dezagreabilă pentru pacient;

— un accident grav, semnalat însă foarte rar, este ruperea cateterului.

Cînd sediul reintrării este joncțional, impulsul de origine joncțional este condus în două direcții:

— anterograd către ventriculi;

— retrograd către atrii.

Impulsul condus retrograd găsește în joncțiunea atrio-ventriculară o cale nerefractară care îi permite reîntoarcerea anterogradă și depolarizarea încă o dată o ventriculilor.

Criteriile de diagnostic sînt reprezentate de declanșarea printr-o extrasistolă atrială spontană sau artificială cu conducere anterogradă lentă (exprimată prin intervalul PR alungit) și urmată de un complex QRS după care apar unde P′ negative de depolarizare atrială retrogradă în derivațiile D I, II și AVF. Unda P′ se suprapune uneori pe complexul QRS, alteori este inclusă în segmentul ST.

Provocarea unui acces de tahicardie supraventriculară prin mecanism de reintrare se poate realiza practic prin mai multe procedee:

1. stimularea atrială repetitivă la o frecvență superioară frecvenței sinuzale;

2. inducerea unei extrasistole atriale la un interval de timp reglabil după undele de depolarizare atrială. O altă metodă constă în coborîrea frecvenței induse inferior cu 15—20 sistole în minus față de ritmul normal.

Extrasistolele atriale declanșatoare se caracterizează prin conducere anterogradă lentă (PR alungit).

Aproximativ 1/3 din cazurile de tahicardie paroxistică prin reintrare pot fi declanșate cu această metodă.

Scanned with OKEN Scanner

6.

NODULUL SINUZAL ŞI PATOLOGIA SA

SINDROMUL SINUSULUI BOLNAV (SSS)

În studiul nodulului sinuzal în ultimii ani s-au abordat patru direcţii importante:

a. descrierea unor aspecte electrice particulare, în special în tahicardiile prin reintrare sinuzală;

b. studierea etiologiei patologiei sinuzale;

c. metode noi de diagnostic al sinusului normal şi patologic;

d. metode noi de tratament medical sau de antrenament electrosistolic în tulburările nodulului sinuzal.

GENERALITĂŢI

Denumiri sinonime: inadequate sinus mechanism, boala urechiuşii, boala ritmului atrial, sindromul bradicardie-tahicardie-asistolă cit. după Cunescu V.; nod sinuzal letargic, boala ritmică a atriului, după Salamar; nod sinuzal leneş, boala ritmică a atriului, sincopa sino-atrială cit. Hasley R. M.

Sindromul sinusului bolnav se manifestă clinic prin accese de vertij şi sincope determinate de deficienţa funcţională a nodulului Keith-Flack.

După Ferrer, în cadrul acestui sindrom intră următoarele manifestări:

— grup 1 — bradicardie sinuzală persistentă şi severă;
— grup 2 — episoade de bloc sino-atrial izolat;
— grup 3 — suprimarea activităţii nodulului sinuzal cu:
  — sistole de înlocuire cu oprirea tranzitorie a nodulului sinuzal;
  — ritmuri de înlocuire ca în suprimarea cronică a activităţii nodulului sinuzal;
  — ritmuri de salvare datorită intrării în funcţie a centrilor secundari, ca urmare a opririi prelungite a activităţii sinuzale, ritmul luînd adesea aspectul de tahicardie paroxistică;
— grup 4 — fibrilaţia atrială izolată.

Boala sinuzală nu este o tulburare frecventă, dar reprezintă o problemă dificilă de diagnostic şi mai ales de tratament.

În 1902, Mackenzie consemnează anomaliile clinice legate de o deficienţă a nodulului sinuzal. În 1908, Laslett descrie o sincopă Adams-Stockes legată de o boală a sinusului. În 1916, Levine descrie modificări electro-cardiografice ale blocului de ieşire sino-atrial.

În 1967, Lown foloseşte denumirea de nod sinuzal leneş pentru a defini „activitatea atrială haotică cu schimbări continue de morfologie a undelor P, cu bradicardie presărată cu sistole ectopice multiple şi recurente ca şi cu perioade de tahicardii atriale sau nodale", apărînd după conversie electrică a fibrilaţiei atriale la pacienţi digitalizaţi. Această afecţiune apare datorită imposibilităţii nodulului sinuzal de a-şi prelua activitatea de pacemaker conducător al inimii. Ferrer este însă cel care denumeşte aceste situaţii cu termenul de sick sinus syndrome.

ASPECT CLINIC

Clinica este destul de variată, fiind dependentă de doi factori:

— perceperea tulburărilor de ritm;

— reducerea debitului cardiac şi răsunetul acestei situaţii asupra întregului organism.

Practic, deci, avem un tablou clinic care este funcţie de starea sistemului arterial cerebral şi de randamentul ventriculului stîng. De aceea bolnavii cu boala sinusului pot prezenta vertij, fatigabilitate, palpitaţii, sincope. Tratamentul cu tonice cardiace (digitală) sau o afecţiune respiratorie acută au constituit factori favorizanţi ai manifestărilor clinice. Manifestările sincopale pot fi datorite unor bradicardii accentuate, asistolii, sau, dimpotrivă, unei tahicardii cu ritm înalt.

Frecvent asistolia apare după un acces tahicardic care determină o inhibiţie „poststimulare" a nodulului sinuzal, ceea ce a determinat folosirea termenului de bradicardie-tahicardie-asistolă (V. Cunescu) pentru desemnarea SSS (sick sinus syndrome).

Forma cea mai comună a sick sinus syndrome-ului este asocierea bradicardie-tahicardie, deşi uneori se poate manifesta exclusiv printr-o bradicardie accentuată (sindromul sinusului leneş sau al sinusului letargic). Episoadele tahicardice au caracter paroxistic şi sînt „foarte variate, imprevizibile, greu controlabile terapeutic, se pot însoţi sau pot fi urmate de sincope, angajează deteriorarea situaţiei hemodinamice, pot duce la moarte" (Rubenstein J.J.). Episoadele de tahicardie pot fi de tipul tahicardii paroxistice supraventriculare, tahicardii atriale haotice, fibrilaţie atrială, flutter atrial, sau tahicardii şi fibrilaţie ventriculară.

În general sînt de scurtă durată dar repetitive şi dau aspecte variate la acelaşi bolnav.

S-au notat tulburări de conducere atrio-ventriculare sau intraventriculare care după trecerea episodului tahicardic pot dispărea (Narula O. S., Rubenstein J. J.).

După Rubenstein J. J., pe baza modificărilor electrocardiografice bolnavii cu sick sinus syndrome pot fi împărţiţi în trei grupe:

a. Bolnavi cu bradicardie sinuzală permanentă, inexplicabilă, sub 50 bătăi pe minut, obişnuit între 40—50 bătăi/min.

b. Bolnavi cu cel puţin un episod documentat de pauza sinuzală sau bloc sino-atrial cu evadări joncţionale atrio-ventriculare sau ventriculare.

c. Bolnavi cu bradicardie-tahicardie, cel puţin un episod documentat de aritmie supraventriculară (tahicardie paroxistică, fibrilaţie atrială, flutter atrial apărut pe fondul unei bradicardii sinuzale).

Clinic, această afecţiune trebuie suspectată la bolnavii în vîrstă la care apar episoade tahicardice pe fondul unei bradicardii sinuzale. Aspectele clinice realizate sînt foarte variate, fiind dependente de răsunetul modificărilor de debit cardiac asupra circulaţiei cerebrale şi coronariene. Frecvent, boala sinusului se manifestă prin stări sincopale; oprirea activităţii nodulului sinuzal peste 3 s este foarte sugestivă pentru diagnosticul de SS (Mandel W. J.).

Boala sinuzală poate fi şi asimptomatică şi, în această situaţie, se discută dacă SSS este patologic sau nu, deoarece s-au raportat cazuri la sportivi bine antrenaţi (Rubenstein F. J.).

Electrocardiografia clasică poate fi de folos surprinzînd aspecte caracteristice ale SSS. Uneori însă sînt necesare tehnici speciale, cum este monitorizarea tip Holter, pentru a înregistra aspectele electrocardiografice.

Tehnicile de înregistrare endocavitară directă a activităţii nodulului sinuzal şi/sau conducerea sino-atrială nu sînt posibile la om.

Pentru evaluarea funcţiei nodulului sinuzal, în prezent există doar tehnici indirecte, reprezentate de:

— evaluarea automatismului nodulului sinuzal prin determinarea timpului de recuperare a nodulului sinuzal după „overdrive supression";

— evaluarea timpului de conducere sino-atrială prin stimulare atrială prematură sau stimulare atrială la o frecvenţă cu 8—10 sistole (Narula O. S.).

ETIOLOGIE

Cauzele bolii sinuzale nu sînt încă evidente, motiv pentru care denumirea de sindrom este preferabilă celei de boală. Dintre acestea sînt discutate următoarele etiologii:

a. Ateroscleroza coronariană, tromboza arterei nodulului sinuzal, infarctul de miocard. Astfel, Sincer D., Parmeswaran R., Golberg M. raportează cazuri de sick sinus syndrome legate de infarctul de miocard.

Engel, pe 80 de coronarografii neselecţionate, demonstrează că 21% din cazurile unde artera nodulului sinuzal era afectată în grade diferite prezentau un timp de recuperare sinuzală normal, iar 6 bolnavi care aveau arterele intacte prezentau în schimb SSS.

Se pare deci că etiologia ateroscleroasă coronariană aduce date discutabile privind etiologia SSS şi sigur acest sindrom nu este determinat în exclusivitate de afecţiunea discutată.

b. Bolile congenitale de inimă: înregistrările continue tip Holter au permis evidenţierea la copii, după chirurgie reparatorie a cardiopatiilor congenitale, a SSS mai frecvent — 14% după operaţia Mustard, 0% cazuri după corelaţia tetralogiei Fallot (Greenvood R. D., Rosenthal A., Sloss L., Lacorte M., Nadas A.).

De aceea, la aceşti bolnavi, administrarea digitalei se va face cu prudenţă căci favorizează, după chirurgia cardiacă, ecloziunea tahicardiilor sau/şi a tulburărilor de conducere sino-atriale şi/sau atrio-ventriculare (Rose R., Glassman E., Spencer F. C.).

Scanned with OKEN Scanner

c. Valvulopatiile reumatismale se pot asocia cu SSS.

d. După Rubenstein J. J., în 30—50% din cazuri se observă SS care corespunde unei forme idiopatice.

e. Ikeme descrie o formă particulară la un african ce prezenta o boală a sinusului asociată cu importante tulburări funcționale, uneori cu tahicardie, dar care avea caracter familial și se asocia cu modificări psihice. Nu era asociată cu leziuni coronariene.

f. O formă particulară de afectare a nodului sinuzal o constituie degenerarea plexului ganglionar autonom, ceea ce determină bradicardie prin bloc sino-atrial, situație patologică descrisă în cardiopatia din boala Chagas și în miocardita difterică. De asemenea, s-a descris SSS la bolnavii cu fibroză atrială difuză (Cunescu V.).

g. Frink R. J., Merrik B., Lowe H. M. au descris bradicardia reflexă la coronarografie sau prin acțiunea directă asupra nodului sinuzal a substanței injectate.

h. Sick sinus syndrome a fost descris și în alte afecțiuni, dintre care amintim:

— afecțiunile bronho-pulmonare;
— hipertiroidia;
— diabetul zaharat;
— hiperpotasemia;
— adenomul paratiroidian;
— hemoragia subarahnoidiană;
— după administrare de digitală.

Scăderea automatismului sinuzal și incapacitatea centrilor subiacenți, în special a nodului atrio-ventricular, de a prelua în timp util conducerea inimii cît și o conducere defectuoasă atrială și joncțională se găsesc în 60% din cazurile cu SSS.

Modificarea fiziopatologică esențială din SSS este bradicardia sinuzală, pasageră, durabilă sau persistentă, pe fondul căreia apar aritmii paroxistice supraventriculare și foarte rar ventriculare.

Bradicardia sinuzală apare ca urmare a reducerii automatismului sinuzal, prin afectarea depolarizării spontane sau prin deficit de conducere sino-atrială, în SSS fiind frecvente blocurile sino-atriale de gradul II sau III. O altă cauză posibilă (și se pare frecventă) este tulburarea influenței vegetative simpatico-parasimpatice asupra automatismului nodului sinuzal.

Funcționarea normală a nodului sinuzal depinde de un complex de factori ce determină un echilibru între proprietățile electrofiziologice intrinseci ale nodului sinuzal, conducerea sino-atrială și factorii din afara regiunii sino-atriale (James T. N.).

Printre factorii extrinseci capabili să exercite o influență modificatoare asupra funcției intrinseci sinuzale, intervenția sistemului nervos vegetativ pare cea mai importantă.

Plecînd de la constatarea faptului că nu toți bolnavii cu SSS au o prelungire anormală a timpului de recuperare sinuzală, un studiu recent a lui Jordan J. L. arăta că, pe baza mecanismelor fiziopatologice ale disfuncției nodului sinuzal, sînt posibile cel puțin două subtipuri de SSS:

— prin disfuncția intrinsecă a nodului sinuzal;
— prin tulburări de reglare, vegetativă a funcției nodului sinuzal.

Același autor arată că prelungirea anormală a timpului de recuperare este dependentă de mecanismul de bază al disfuncției nodului sinu-

Scanned with OKEN Scanner

zal. Diferenţierea între aceste două forme este posibilă prin tehnica determinării frecvenţei intrinseci cardiace după blocada simpatică şi parasimpatică.

A doua manifestare caracteristică tulburărilor electrofiziologice ale SSS sînt accesele de tahiaritmie supraventriculară. Tahicardia este consecinţa directă a bradicardiei sinuzale şi a deprimării căilor de conducere şi centrilor subsidiari. Rărirea excesivă a alurii cardiace favorizează eliberarea focarelor ectopice atriale sau joncţionale, atunci cînd nodulul atrio-ventricular nu preia în timp util şi cu o frecvenţă satisfăcătoare conducerea ritmului atrial. În plus, tulburările de conducere la nivelul joncţiunilor sino-atriale şi atrio-ventriculare favorizează apariţia unor mecanisme de reintrare.

Creşterea tonusului vagal prin favorizarea apariţiei tahiaritmiilor ectopice, prin deprimarea directă a nodulului sinuzal şi atrio-ventricular, are un rol important în patogenia SSS.

TRATAMENT

Tratamentul SSS este încă dificil. Este recomandabil ca înainte de a întreprinde un tratament al SSS să fie testată funcţia sinuzală cu medicamentul ce se intenţionează a fi utilizat, unele dintre acestea — digitala, atropina — avînd efecte neaşteptate, uneori nefaste (Margolis J., Strauss H., Miller H., Gilbert M., Wallace G.).

Tratamentul medicamentos obişnuit este ineficace.

Stabilizarea ritmului atrial poate fi obţinută prin pacing, care prezintă următoarele avantaje:

— previne asistola prelungită sau bradicardia sinuzală severă şi ameliorează funcţia cardiacă:

— scurtează distola şi poate elimina sau reduce tahicardia apărută prin mecanisme diferite;

— poate scurta durata tahicardiei;

— permite utilizarea concomitentă a medicamentelor antiaritmice, cu condiţia ca deprimarea farmacologică a conducerii nodale să fie evitată.

Pacing-ul atrial este preferabil celui ventricular, cel puţin teoretic, deoarece:

— menţine funcţia de pompă a inimii;

— menţine conducerea electrofiziologică pe căile normale;

— minimalizează pericolul unei stimulări ventriculare R/T;

— evită stimularea mecanică a ventriculului;

— împiedică tahiaritmiile atriale prin impunerea unui ritm atrial dominant, eficient şi durabil (De Sanctis R. W.).

Antrenarea atrială este contraindicată dacă bolnavii prezintă şi tulburări de conducere atrio-ventriculare, evidenţiate prin înregistrarea potenţialelor hisiene.

În bradicardiile sinuzale sau joncţionale, la care se asociază şi episoade de bloc atrio-ventricular total sau intermitent, este indicată folosirea pacing-ului atrio-ventricular secvenţial care realizează o succesiune fiziologică a sistolelor atriale şi ventriculare.

În prezenţa bradicardiei sinuzale cu conducere atrio-ventriculară intactă, atriul este stimulat şi circuitul ventricular blocat de sistola precedentă.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă bradicardia sinuzală se însoțește de bloc atrio-ventricular sînt stimulate atît atriile cît și ventriculii în secvență normală. Astfel se păstrează funcția de pompă a inimii și, în același timp, se previne o oprire cardiacă prin bloc atrio-ventricular. La bolnavii cu tulburări tahicardice, stimularea atrială trebuie să fie mai rapidă decît la cei cu bradicardie izolată. Dacă bradicardia este permanentă se pot folosi stimulatori cu ritm fix. În cazul stimulării ventriculare trebuie folosiți doar stimulatorii „demand" deoarece, dacă se folosesc stimulatori cu ritm fix și apare o tahicardie atrială, există pericolul unui antrenament competitiv cu fenomen R/T.

La bolnavii cu bradicardie sinuzală intermitentă și alterarea conducerii atrio-ventriculare s-au folosit cu succes stimulările „demand" bifocale cu dublu electrod — atrial și ventricular. După implantarea stimulatorilor, dacă este necesar, pot fi folosite substanțele cardioactive, antiaritmice. Tratamentul afecțiunii de bază trebuie să fie primordial, dar frecvent boala de bază nu este influențată semnificativ.

7.

TAHICARDIILE SUPRAVENTRICULARE

Tahicardiile supraventriculare sînt aritmii prin mecanisme diferite, din atriu sau de la joncțiunea atrio-ventriculară, nodulul sinuzal fiind exceptat.

Stimulul ectopic depolarizează întîi atriile apoi nodulul sinuzal, care își pierde tranzitor funcția de pacemaker dominant. Electrocardiograma standard nu poate stabili dacă sediul stimulului este atrial, joncțional sau cuprinde atriile și joncțiunea într-un circuit de reintrare.

Forma cea mai comună a tahicardiilor atriale este cea paroxistică, caracterizată prin accese cu debut și sfîrșit brusc.

Principalele tipuri de tahicardie atriale diferențiabile pe criterii electrocardiografice sînt:

— Tahicardia atrială paroxistică de focar ectopic;
— Tahicardia paroxistică atrială prin mecanism de reintrare.

TAHICARDIA PAROXISTICĂ ATRIALĂ DE FOCAR ECTOPIC

Frecvența atrială este de 130—220/min, cu o medie de 180/min. Conducerea atrio-ventriculară este de obicei 1/1 sau 2/1, undele P pot lipsi pe traseele periferice sau pot fi prezente, dar diferite de P sinuzal. Complexul QRS de morfologie normală este deformat doar cînd există o aberanță ventriculară. Existența unor extrasistole atriale cu unde P diferite de P sinuzal, care preced tahicardia dar sînt asemănătoare cu P ale tahicardiei, sugerează existența unui focar ectopic.

Mecanismul electrofiziologic care generează aceste aritmii constă în apariția unui focar de automatism ectopic, cu rata de descărcare repetitivă mai mare decît a nodulului sinuzal, situat în atrii sau în joncțiunea atrio-ventriculară.

Uneori, la baza activității focarului ectopic se află procesul microreintrărilor locale (Gavrilescu S., Cotoi S.).

În reexcitarea focală fibrele miocardice din imediata vecinătate a focarului de excitație sînt depolarizate și repolarizate cu frecvențe diferite. Astfel, fibrele repolarizate sînt din nou excitate de curentul ce se dezvoltă la limita cu fibrele depolarizate sau în curs de depolarizare.

Cîteva criterii permit afirmarea mecanismului focal:

a. inițierea aritmiei de către o extrasistolă atrială cu conducere anterogradă normală, morfologia undei P extrasistolice fiind identică cu cea a undelor P din tahicardie;

Scanned with OKEN Scanner

b. creşterea gradului de bloc atrio-ventricular sub influenţa compresiunii sinusului carotidian sau prin administrarea de propranolol sau digitală;

c. imposibilitatea de a declanşa aritmia prin stimulare atrială;

d. rezistenţa la tratament, ritmul sinuzal obţinîndu-se fie prin şoc electric extern fie prin electrostimulare interatrială, dar numai pentru perioade scurte de timp.

TAHICARDIILE PRIN REINTRARE

Suportul electrofiziologic al mecanismului de reintrare este reprezentat de:

— disociere longitudinală funcţională sau anatomică a căii de conducere atrio-ventriculare;

— conducere anterogradă lentă;

— bloc unidirecţional.

Se consideră că fibrele joncţiunii atrio-ventriculare nu sînt omogene din punct de vedere al proprietăţilor electrofiziologice, putînd fi separate în două căi fiecare cu o viteză de conducere a impulsului şi o durată a perioadei refractare proprie. În sprijinul acestei ipoteze vin observaţiile lui Anderson, Baissus C., care susţin dualitatea embriologică a sistemului joncţional. După aceşti autori, porţiunea atrială a căilor joncţionale formează partea profundă a nodulului atrio-ventricular, parte în contact cu scheletul fibros în care apare fasciculul His. Restul joncţiunii provine din mugurele embriologic ventricular.

În condiţiile unui ciclu cardiac cu durata normală, fiecare impuls sinuzal soseşte la joncţiunea atrio-ventriculară după ce ambele căi (alfa şi beta) au ieşit din perioada refractară şi se propagă simultan pe ambele căi către ventriculi.

Cînd un impuls supraventricular este precoce, acest stimul soseşte la joncţiunea atrio-ventriculară găsind calea alfa în perioada refractară absolută, iar calea beta în perioada refractară relativă, singura capabilă de a prelua impulsul şi de a-l conduce lent către ventriculul ce este activat. În timp ce depolarizarea ventriculară este în curs de desfăşurare, calea alfa iese din perioada refractară şi devine capabilă să preia impulsul şi să-l conducă retrograd către atrii. De data aceasta, calea beta este în perioada refractară absolută şi nu poate conduce stimulul şi nu poate fi depolarizată retrograd. Dacă la sosirea în atriu, impulsul propagat retrograd pe calea alfa găseşte încă miocardul neactivat de către un stimul sinuzal, se produce o depolarizare atrială retrogradă şi, în acelaşi timp, întoarcerea impulsului la ventricul pe calea beta ieşită în acel moment din perioada refractară (Gavrilescu S., Cotoi S., Crainefield G., Boutonnet G., Hodara M.).

Sediul reintrării poate fi atrial sau joncţional. Cînd sediul reintrării este atrial, impulsul este condus anterograd lent pe o cale a joncţiunii atrio-ventriculare care depolarizează ventriculii. În timpul depolarizării ventriculare, cealaltă cale din joncţiunea atrio-ventriculară iese din perioada refractară şi este capabilă să conducă impulsul retrograd la atrii.

Scanned with OKEN Scanner

8.

TULBURĂRILE DE EXCITABILITATE VENTRICULARĂ

Tahicardia paroxistică ventriculară este o afecțiune rar întîlnită, dar de o semnificație gravă. Tahicardia paroxistică ventriculară este rezultatul unui focar ectopic ventricular cu o frecvență de 140—160 sistole pe minut.

Aritmia apare pe fondul unei leziuni miocardice sau vasculare, avînd un prognostic sever impunînd, prin gravitate, o terapie de urgență. În condițiile tahicardiei ventriculare se precipită sau se agravează instalarea insuficienței cardiace. Tahicardia ventriculară induce șocul cardiogen sau ischemia acută miocardică. De asemenea, poate preceda fibrilația ventriculară.

ETIOLOGIE

Studiile etiologice ale acestei afecțiuni au constituit obiectul a numeroase cercetări în ultimii ani. Este o tulburare de ritm care survine în marea majoritate a cazurilor pe un cord grav lezat. Dintre cauzele cele mai frecvente se citează:

— cardiopatia cronică ischemică (75% din cazuri), în 50% din cazuri fiind implicat infarctul de miocard. De obicei crizele survin în primele ore sau primele 2—3 zile ale instalării necrozei miocardice, evocînd un infarct miocardic întins, interesînd și septul interventricular.

În faza acută a infarctului de miocard, Horeau J., De Soyoza N. observă un ritm pasager idioventricular. După Horeau, acesta este precoce și fugace (rar peste 2 ore), ceea ce face dificilă aprecierea frecvenței cu care apare. În seria observațiilor lui De Soyoza, din 52 infarcte acute, 24 au avut ritm idioventricular accelerat, la care a urmat o tahicardie ventriculară la 83% din cazuri, față de 18% din cazurile care nu au prezentat acest ritm idioventricular accelerat. Se pare deci că această tulburare de ritm, care cedează rapid la atropină (dacă este vorba de un ritm de scăpare) sau la antiaritmice (dacă este varietatea cu debut extrasistolic), are uneori un prognostic grav.

În evoluția infarctului, tahicardiile ventriculare au o semnificație peiorativă cînd devin recidivante, asociindu-se la insuficiență cardiacă și traducînd existența unui anevrism sau a unei plăci akinetice a peretelui ventricular refractară la tratamentul medical. Baxter R. H. constată, pe o serie de 369 infarcte, că din frecvența tulburărilor de ritm

ventricular (38%) în 16 luni care au urmat ieşirii din spital, a fost urmată de mortalitate la un procent de 31% din bolnavi. Tulburările de ritm ventriculare întîlnite au fost:

— fibrilaţie ventriculară 7,3% din cazuri, din care 3/4 mortale;
— tahicardii ventriculare 7% din cazuri, din care 1/2 mortale;
— extrasistole ventriculare 29% din cazuri, din care 31% mortale;
— ritm idioventricular accelerat 1,6% din cazuri, cu posibilitatea morţii subite. Prognosticul poate fi agravat şi de extrasistolele ventriculare multifocale R/T. După Warin J. F., aceste tahicardii tardive ale infarctului sînt datorite fenomenelor de reintrare, ipoteză în favoarea căreia pledează:

— declanşarea şi oprirea prin stimulare ventriculară;
— existenţa tulburărilor de conducere indispensabile fenomenului de reintrare;
— variaţiile ritmului şi morfologiei tahicardiei sub efectul extrasistolelor per-critice.

Sediul reintrării rămîne încă ipotetic:

— microfocal la terminaţiile His-Purkinje (Fontaine G., Touboul P);
— intraventricular între zonele ischemice şi cele sănătoase ale miocardului (Warin J. F., Nordstrom L.);
— în ramurile fasciculului His (Spurrell R. A.).

Alte cazuri în care poate apărea tahicardia ventriculară sînt:

— insuficienţa cardiacă;
— miocardita reumatismală (8% din cazuri);
— sindromul WPW (5% din cazuri);
— bolile congenitale cardiace (comunicare interventriculară, tetralogia Fallot, complex Eisenmenger);
— intervenţiile chirurgicale pe cord sau vasele mari;
— cateterismul cardiac;
— tahicardia paroxistică ventriculară genetică (modificarea ţesutului excitoconducător la mai mulţi membri dintr-o familie);
— tahicardia paroxistică ortostatică;
— tahicardia paroxistică ventriculară din boli extracardiace (sindromul Jervel);
— tahicardia paroxistică ventriculară prin excitaţii mecanice electrice, anoxie, reflexe vagale, eforturi fizice, intervenţii chirurgicale şi emoţii;
— tahicardia paroxistică după medicamente ca: digitala, procainamida, chinidina, papaverina, potasiul, cloroformul, ciclopropanul etc.

PRINCIPALELE TIPURI DE TAHICARDIE VENTRICULARĂ

Tahicardia paroxistică ventriculară comună:

— apare iniţiată de către extrasistole rare ventriculare;
— frecvenţa: 130—210 bătăi pe minut;
— complexe QRS aberante cu durata mai mare de 0,12 s;
— ritm regulat sau cu variaţii mici;
— complexe de fuziune sau capturi atriale;
— relaţia cu activitatea atrială poate arăta următoarele aspecte:
— disociaţie atrio-ventriculară, ritmul atrial mai mic decît cel ventricular;

Scanned with OKEN Scanner

— conducere retrogradă ventriculară în general sub durata de 0,12 s.

— tahicardia paroxistică ventriculară se termină brusc cu o pauză compensatorie;

— în afara accesului se văd uneori extrasistole ventriculare;

— trebuie diferențiate de:

— tahicardia supraventriculară cu conducere aberantă ventriculară cu aspect de bloc de ramură sau cu tulburări stabile de conducere intraventriculară;

— tahicardia supraventriculară din WPW.

Tahicardia paroxistică ventriculară repetitivă

Are frecvența de 130—210 bătăi pe minut și se caracterizează prin salve scurte de extrasistole ventriculare care se repetă des, observabile în infarcte recente, fiind considerate ca benigne.

Tahicardia paroxistică ventriculară asistolică

Are frecvența de 70—140 bătăi pe minut și prezintă aceleași caractere ca tahicardia paroxistică extrasistolică în cursul atacului tahicardic. În afara accesului se observă un focar parasistolic ventricular.

Tahicardia paroxistică prefibrilatorie

Are o frecvență de 160—260 bătăi pe minut, iar pe traseele electrice prezintă variații ale morfologiei complexului ventricular (torsada vîrfului), vectorul principal schimbîndu-și progresiv orientarea.

Diagnosticul diferențial se impune cu flutterul sau fibrilația atrială cu conducere aberantă ventriculară.

Tahicardia ventriculară neparoxistică:

— frecvența 60—100 bătăi pe minut;

— apare ca un ritm de scăpare, cu frecvente bătăi de fuziune;

— este de durată scurtă și se termină prin rărirea progresivă a ritmului;

— diagnosticul diferențial trebuie făcut cu ritmuri joncționale cu aberanță ventriculară.

PATOGENIE

Tahicardia paroxistică ventriculară poate apărea prin mai multe mecanisme patogenice. Experimental poate fi realizată prin:

— ligatura arterelor coronare la originea lor;

— administrarea de doze toxice de digitală;

— administrare de clorură de bariu;

— aplicare de aconitină;

— stimulare electrică;

— stimulare mixtă vagală și simpatică;

— epinefrină asociată cu cloroform, ciclopropan;

— intoxicație cu atropină, ergotamină.

Stimulii iau naștere dintr-un focar ectopic situat în fasciculul lui His sau rețeaua lui Purkinje; se pare că se produce mai frecvent tahicardie paroxistică ventriculară din fibrele ramurii stîngi a fasciculului His sau dintr-un inel muscular circular situat în ventriculi. Ritmul descărcării

Scanned with OKEN Scanner

focarului ectopic sau al mişcării circulare în inelul muscular ventricular este de peste 150 pulsaţii pe minut (uneori chiar 300 pe minut). În favoarea focarului ectopic pledează existenţa crizei tahicardice de una sau mai multe extrasistole ventriculare ce preced tahicardia, de morfologie similară cu complexul QRS din cursul accesului tahicardic. Pacemaker-ul patologic preia activitatea ventriculară, iar nodulul sinuzal comandă numai atriile.

Apariţia tahicardiei paroxistice ventriculare la bolnavii cu alura ventriculară scăzută se explică prin:

— creşterea diastolei — depolarizarea diastolică a unui focar ectopic;
— repolarizarea inegală a diferitelor grupe de celule ventriculare cu excitarea lor în momente diferite;
— creşterea automatismului pacemaker-ului patologic.

Cele patru mecanisme patologice incriminate sînt:

a. *Focarul ectopic cu descărcare rapidă.*

b. *Apariţia unei mişcări circulare* — cauzată de creşterea automatismului şi deprimarea conducerii în anumite zone ale miocardului ventricular, iar argumentul electrofiziologic este adus de posibilitatea de a opri un acces de tahicardie ventriculară, cu un singur electrostimul sau o pereche de electrostimuli izolaţi care preiau activitatea ventriculilor întrerupînd mişcarea circulară.

c. *Parasistolia:* situaţie în care ventriculii sînt supuşi unor impulsuri plecate de la nodulul Keith-Flack dar şi de la un focar ectopic ventricular. Ritmul răspunsului ventricular este moderat, 70—150 bătăi pe minut, deşi sînt posibile şi valori mai ridicate.

Funcţionarea focarului ectopic este posibilă printr-un efect de protejare faţă de impulsurile pacemaker-ului sinuzal realizat printr-un „bloc de intrare"; de asemenea, nu toate impulsurile parasistolice ajung la ventriculi (focarele parasistolice emit impulsuri cu o frecvenţă foarte mare, aproximativ 300 bătăi pe minut) datorită unui „bloc de ieşire" care protejează miocardul înconjurător, chiar atunci cînd el se află în afara perioadei refrectare.

d. *Focarul variabil.* Tahicardia paroxistică cu focar variabil apare în stări diskaliemice, în blocul atrio-ventricular complet, supradozaj chinidinic, hipomagneziemie, intoxicaţie cu clorpromazina şi ischemie miocardică. Această formă de tahicardie este denumită torsada vîrfului („torsade de pointe").

Producerea acestei forme particulare de tahicardie ventriculară ar avea următorul mecanism: circumstanţele menţionate realizează o prelungire a depolarizării în unele teritorii; teritoriile vecine se depolarizează însă normal şi, în consecinţă, se vor repolariza mult mai rapid, ajungînd în faza de supraexcitabilitate corespunzătoare ultimului segment al fazei refractare relative şi undei U de pe ECG. Primele teritorii vor funcţiona la un moment dat ca un centru ectopic de unde excitaţia va trece la celulele vecine (se va realiza deci o reintrare la nivelul lor) şi, astfel, se produce o reexcitaţie succesivă din aproape în aproape, fiecare celulă fiind stimulată de celulele vecine „vulnerabile". Apare o mişcare circulară a focarului ectopic (pe ECG vor apărea complexe variabile şi progresiv opuse cu axa electrică) — torsada vîrfului. Pe măsură ce stimulul „reintră" în celulele adiacente, la un moment dat el întîlneşte un teritoriu aflat în perioada refractară absolută şi accesul încetează spontan.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie
(pentru capitolele 4–8)

1. Argus N. S., Rosin E. Y., Adolph R. J., Fowler N. O. — *Circulation*, 1972/46/924.
2. Barold S. S., Linhart J. W. — Am. J. Cardiol., 1970/2/698.
3. Badarau G., Cosovanu A. — Med. Int., Bucureşti, 1973/25/25.
4. Becker A. S., Becker M. J., Martin F. H., Edwards J. E. — *Circulation*, 1972/46/200.
5. Behaite R., C/hiche P. — Coeur et Med. Int., 1972/11/127.
6. Benaitt D. G., Strauss H. C., Scheinnan M. N., Behrr V. S., Wallace A. G. — *Circulation*, 1976/54/436.
7. Brainthardt G., Saipal L. — *Circulation*, 1976/53/920.
8. Brainthardt G., Saipal L., Loogan F. — *Circulation*, 1977/56/203.
9. Chadda K. D., Banka V. S., Bordamaimar M. M., Haifant R. H. — *Circulation*, 1975/51/797.
10. Cheng T. C. — Amer. J. Cardiol., 1973/31/287.
11. Cotoi S., Pop T., Gavrilescu S. — Rev. Rom. Med. Int., 1971/8/219.
12. Coumel Ph., Motte G., Gourgou R., Fabiato A., Slama R., Bourain J. — Arch. Mal. Coeur, 1970/63/35.
13. Cunescu V., Bunghez Gh. — Med. Int., Bucureşti, 1970/22/1451.
14. Cunescu V., Drăghici D. — *Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul bolilor de inimă*, Ed. Medicală, Bucureşti 1976.
15. Delaage M., Torresani J., Medvedowsky J. L., Nicolai P., Amychot J. L. — Arch. Mal. Coeur, 1970/63/97.
16. De Sanctis R. W. — *Circulation*, 1971/43/748.
17. Dhingra R. C. Amat Y., Lhon F., Wyndham C., Danas P., Wu D. Rosen K. M. — Am. J. Cardiol, 1976/38/848.
18. Engel T. R., Bond R. C., Schaal S. F. — Amer. J. Cardiol., 1976/91/303.
19. Engel T., Meister S., Feitosa G., Fisher H., Frankl W. — Circulation, 1975/52/286.
20. Ferrer M. I. — *Circulation*, 1973/47/635.
21. Fica V., Panaitescu Gh., Mătrescu Fl. — Med. Int., Bucureşti, 1972/24/1207.
22. Frink R. J., Merrik B., Lowe H. M., — Amer. J. Cardiol., 1975/35/17.
23. Furman S. — Amer. Heart J., 1973/86/835.
24. Gavrilescu S., Pop T., Goia E. — Med. Int., Bucureşti, 1972/24/1393.
25. Gavrilescu S., Streian C., Luca C. — *Aritmiile cardiace*, Ed. Facla, 1976.
26. Gavrilescu S. — Med. Int., Bucureşti, 1973/25/1283.
27. Gavrilescu S., Cotoi S. — Med. Int., Bucureşti, 1973/25/1199.
28. Greenwood R. D., Rosenthal A., Sloss L., Lacorte M., Nadas A. — *Circulation*, 1975/52/209.
29. Gupta P. K., Lichstein E., Chadda K. D., Badui E. — Amer. J. Cardiol., 1974/34/265.
30. Ikeme A. C., D'Arbelac P. G., Somers F., — Amer. Heart J., 1975/ /89/295.
31. James T. H., Bear E. S., Lang K. F., Green E. W., Winkler H. H. — Arch. Intern Med., 1970/125/512.
32. Jordan J. L., Yamaguchi I., Mandel W. J. — *Circulation*, 1978/57/217.
33. Jose A. D. — Amer. J. Cardiol. 1966/18/476.
34. Josepnson E., Kastor J. A. — *Circulation*, 1976/54/430.

9.

MIOCARDITE, CARDIOMIOPATII ŞI TUMORI CARDIACE

Miocarditele şi cardiomiopatiile constituie manifestări rare în patologia cardiacă, avînd ca numitor comun suferinţa unică sau preponderentă a miocardului.

MIOCARDITELE

Miocarditele au actual o sferă restrînsă, datorită eficienţei antibioterapiei în bolile infecţioase.

Din clasificarea miocarditelor se mai observă rar miocardita difterică şi cea din cadrul febrei tifoide. Sînt comunicate însă frecvente cazuri de miocardită gripală, observate şi în trecuta epidemie de gripă, cu modificări ischemo-lezionale care s-au amendat după 4—6 luni.

În general, miocarditele pot fi realizate prin fenomene de hipersensibilizare, iradiaţii, intoxicaţii.

În S.U.A., ca şi la noi, preponderenţa este a etiologiei virale (virusul Coxsackie B şi virusul influenţei).

Modificările clinice în miocardite sînt disimulate de boala de bază care ocupă prim-planul, astfel încît rarele cazuri de miocardită difterică datorite exotoxinei bacilului *Corynebacterium difteriae* pot ajunge la exitus.

În miocardita tifică ca şi în cea difterică, administrarea unui tonicardiac de fond pune problema creşterii excitabilităţii unui miocard alterat, astfel încît opiniem pentru reţinerea de la administrarea acestora. Este un fapt de reţinut şi pentru cazul miocarditelor virale. Propranololul poate precipita o insuficienţă cardiacă iar steroizii, cel puţin experimental, pot agrava leziunile miocardice.

Miocardita virală se vindecă spontan şi fără sechele la repaus îndelungat pînă la *restitutio ad integrum* a modificărilor electrocardiografice.

Miocardita Fiedler presupune o leziune miocardică unică de etiologie necunoscută, cu o evoluţie de obicei rapidă. Cazurile rare împiedică cercetările asupra etiopatogeniei şi chiar concluzionarea asupra modificărilor anatomopatologice care nu sînt specifice.

Miocardita determinată de paraziţi, frecvent întîlnită, este cea observată în cadrul toxoplasmozei. Afecţiunea este datorită *Toxoplasmei gondii*. Parazitul poate traversa bariera placentară şi afecţiunea menţionată la mamă poate apărea şi la nou-născut. De obicei, toxoplasmoza se înso-

Scanned with OKEN Scanner

ţeşte de encefalită, corioretinită şi pneumonie. Infecţia toxoplasmică este frecventă la toate animalele de casă care se dovedesc purtătoare de germeni. Transmiterea la om se face prin insecte-vectori. În unele ţări apare frecvent (30%) la adulţi cu reacţii serologice pozitive. Există forme congenitale şi forme dobîndite ale afecţiunii. Forma dobîndită prezintă adenopatii simulînd boala Hodgkin cu neutropenie şi eozinofilie. Diagnosticul se face prin dozarea anticorpilor „dye-test" şi hemaglutininelor care se dezvoltă rapid şi persistă ca şi deviaţia complementului şi intradermoreacţia.

O altă afecţiune cu tropism miocardic este boala lui Chagas datorată *Tripanosomei cruzzi*. Se manifestă prin:

— cardiomegalie;
— asurzirea de zgomote;
— galop protodiastolic.

Ultimele miocardite sînt rarităţi şi se pot observa doar în situaţia mişcărilor populaţionale.

CARDIOMIOPATIILE

Reprezintă un subiect obscur care pune probleme deopotrivă dificile, ca: suferinţe miocardice neexplicate, forme imprecis conturate, diagnostic structural, funcţional şi etiopatogenic complicat.

Pentru desemnarea miocardopatiilor primitive au fost propuse diferite denumiri. Dintre cele sub care au fost descrise diverse cazuri de miocardopatii primitive, cităm următoarele:

— hipertrofie cardiacă de etiologie nedeterminată (Levy 1933, Elster 1955, Simkins 1951);
— hipertrofie miocardică de etiologie nedeterminată (Kaplan, Clark, de la Chapelle 1938);
— maladie miocardică de etiologie nedeterminată (Davies, Marvel şi Genovese 1951, von Bonsdorff 1939);
— fibroză endomiocardică cu tromboză murală (Smith şi Furth 1943);
— colagenoză cardiovasculară cu fibroză endocardică parietală (Becker şi colab. 1953).

O primă clasificare desemnează cadrul larg al cardiomiopatiilor primitive şi secundare (G. Glick şi E. Braunwald).

I. Cardiomiopatii primitive:
   A. Idiopatică;
   B. Familială;
   C. Etilică;
   D. Post-partum;
   E. Fibroelastoza endocardică;
   F. Fibroza endomiocardică.

II. Cardiomiopatii secundare:
   A. Degenerescenţa amiloidă;
   B. Hemocromatoza;
   C. Sarcoidoza;
   D. Sclerodermia;
   E. Panarterita nodoasă;
   F. Lupusul eritematos sistemic;
   G. Leucemia;

Scanned with OKEN Scanner

H. Maladii neuromusculare:
1. Maladia Friedreich;
2. Distrofia musculară progresivă;
3. Miotonia atrofică;
I. Glicogenoze (maladia Pompe);
J. Maladia Hurler.

După criteriul clinic, sistematica miocardopatiilor cuprinde următoarele forme:

1. Miocardopatii congestive;
2. Miocardopatii restrictive;
3. Miocardopatii hipertrofice.

Cardiomiopatiile, în general, interferează cu hipertrofia cardiacă idiopatică. Natura hipertrofiei, proprietăţile dinamice şi patogenia hipertrofiei ventriculare sînt necunoscute.

Miocardopatiile congestive realizează o insuficienţă cardiacă cu cord mare de structură alterată care realizează un deficit de pompă.

Miocardopatiile restrictive sînt caracterizate prin limitarea umplerii ventriculare.

Ambele forme de cardiomiopatii sînt greu de separat, miocardopatia restrictivă realizînd mai degrabă un cord mic faţă de miocardopatia hipertrofică sau congestivă. Aceasta se manifestă cu creşterea volumului cardiac, cu ritm de galop sau puls alternant, ajungînd precipitat la decompensare cardiacă şi exitus.

În cursul instalării bolii se observă tulburări de ritm şi conducere care, pe un cord mare nevalvular, cu excluderea RAA, cardiopatiei ischemice sau hipertensive, realizează imaginea unei cardiomiopatii primitive.

Cardiomiopatiile primitive pot îmbrăca acelaşi aspect cu cardiomiopatia secundară, virotică sau cu cardiomiopatia etilică, care după părerea noastră este secundară şi nu primitivă.

Cardiopatia alcoolică este dezvoltată în condiţiile unui consum cronic de alcool, cu o doză toxică zilnică variabilă, după diverşi cercetători, de la 160 g alcool/zi (doza Pequinot) pînă la 50—60 g alcool/zi (doza Lenhart) pe o durată de peste 10 ani.

În cazuistica noastră, pe parcursul a 10 ani de studiu al alcoolismului, au apărut 2 cazuri de cardiomiopatie alcoolică, fapt care subliniază raritatea cardiopatiei de acest tip. Menţionăm faptul că unul dintre cazuri care prezenta dispnee de efort, dispnee paroxistică nocturnă, ritm de galop, a fost vindecat la prima internare, prin sevraj. Al doilea caz a ajuns la exitus într-un interval de aproximativ 4 ani. În ambele cazuri simptomatologia era asemănătoare, bolnavii aparţineau mediului intelectual iar alimentaţia lor era în limite normale.

De menţionat faptul că decompensarea cardiacă poate fi vindecată numai cu întrerupera consumului toxic; la a doua decompensare, aşa cum a fost şi în cazul nostru, bolnavii sînt, în general, deasupra posibilităţilor recuperatorii.

Pentru clinicienii care trebuie să realizeze un diagnostic cît mai apropiat de modificările structurale şi funcţionale, problema unei cardiomiopatii fără dovada etiopatogenică a îmbolnăvirii se rezolvă în diagnosticul diferenţial dintre cardiopatia virală, cardiomiopatia alcoolică, modificările din fibroelastoza miocardică, bolile de sistem şi endocrinopatiile cu implicaţie cardiacă sau tumorile cordului.

Fibroelastoza endomiocardică este o boală de etiologie necunoscută care realizează o densificare endocardiacă, cu proliferări elastice afectînd

ventriculul drept şi stîng ca şi septul şi cavităţile, antrenînd fie fenomene restrictive, fie hipertrofie cardiacă cu fibrozarea muşchiului cardiac, boală cunoscută sub numele de cord de Uganda sau boala Medows. Frecventă în Africa, afecţiunea poate fi rar întîlnită şi în condiţiile ţării noastre. Într-un articol din Arch. du Mal. du Coeur s-a comunicat următorul caz:

Bolnav în vîrstă de 39 ani. Consultă în serviciu pentru extrasistole jenante. Nici un antecedent patologic pînă la internare. Cord în limite normale. VSH, leucocite, ASLO — normale. Bilanţ lipidic — normal. Proba hiperglicemiei provocate — normală. EKG, la început normală, apoi cu extrasistole, a prezentat după 6 luni severe modificări ischemo-leziionale. În ideea unui infarct endocardic, bolnavul a fost îndrumat spre un serviciu specializat în coronarografii. De menţionat faptul că nimic nu pleda pentru un infarct sechelar. Rezultatul coronarografiei a fost de infarct al arterei circumflexe stîngi. Diagnosticul menţinut a fost de miocardopatie primitivă. Bolnavul este trimis la alt spital unde se practică o nouă coronarografie, care concluzionează pentru artere coronare indemne. După încă două luni bolnavul decedează subit. La examenul necropsic se practică şi coronarografie baritată ce confirmă menţiunea coronarelor indemne dar, în ambii ventriculi s-au găsit plăci de densificare endocardică cu modificări scleroase, în special în ventriculul stîng. S-a concluzionat pentru o cardiomiopatie primitivă de tip fibroză endomiocardică.

TUMORILE INIMII

În cadrul hipertrofiilor cardiace sînt de considerat şi tumorile inimii, rare, dar apreciate în mod diferit ca frecvenţă după diverşi autori.

Tumorile inimii sînt clasificate în tumori primitive şi secundare, maligne şi nemaligne.

I. Tumorile benigne primitive ale inimii sînt:
— Mixomul;
— Rabdomiomul;
— Fibromul;
— Lipomul;
— Angiomul;
— Papilomul;
— Teratomul;
— Xantomul;
— Leiomiomul.

II. Tumorile maligne primitive sînt:
— Sarcomul;
— Mezoteliomul sau sarcomul mezotelial al pericardului;
— Rabdomiosarcomul;
— Epiteliomul pericardului.

III. Tumorile secundare sînt invazive sau metastatice, sub formă de carcinom, sarcom sau alte afecţiuni maligne ca maladia Hodgkin. În această categorie sînt citate:
— Limfosarcomul;
— Leucemia;
— Sarcomul Kaposi;
— Neurofibromatoza.

Scanned with OKEN Scanner

Din patologia tumorală a cordului, mixoamele, sarcoamele și rabdomioamele sînt cele mai întîlnite forme tumorale.

În ceea ce privește originea tumorilor, sînt de consemnat:

— endocardul pentru mixom, fibromul polipoid și sarcom;

— miocardul pentru rabdomiom și fibrom;

— pericardul pentru mezoteliom, fibrom și angiom.

Elementele de diagnostic pentru tumorile inimii sînt:

— Apariția unei insuficiențe cardiace, fără cauză aparentă, cu evoluție rapidă sub tratament;

— Apariția unei pericardite fără cauză aparentă, hemopericard sau/și celule tumorale în lichid;

— Apariția unei tulburări de ritm sau de conducere fără cauză aparentă;

— Apariția tamponadei cardiace cu semne de insuficiență cardiacă: dispnee, cianoză, hepatomegalie, hipotensiune arterială, tahicardie, puls paradoxal;

— Observarea unei obstrucții parțiale a orificiilor cu semne ascultatorii variabile care pledează pentru tumoră polipoidă, fibrom sau sarcom;

— Existența unei dilatații atriale și episoade sincopale;

— Insuficiența cardiacă cu suflu tricuspidian și insuficiență dreaptă ireductibilă fără antecedente pledează de asemenea pentru tumora atrială dreaptă.

Explorările de rutină în suspiciunea unei tumori cardiace trebuie să cuprindă: explorarea kimografică a cordului, echografia cardiacă și angiografia.

Bibliografie

1. Bulkley B. H., Roberts W. C — Amer. J. Med., 1975/58/243.
2. Bulkley B. H., Roberts W. C. — Amer. Heart. J., 1975/50/457.
3. Buja L. M., Khoi N. B., Roberts W. C. — Am. J. Cardiol, 1970/26/394.
4. Buja L. M., Roberts W. C. — Am. J. Med., 1971/51/209.
5. Claiborne T. — Am. J. Cardiol., 1974/33/920.
6. Epstein S. E., Clarck, C. E., Maron B. J. — Ann. Inter. Med., 1974/81/650.
7. Farooki Z. Q., Adelmann S., Green E. W. — Am. J. Cardiol, 1977/39/107.
8. Hurst J. W. — The heart, arteries and veins, 1976
9. Roux F. — Coeur Med. Intern., 1976/15/37.
10. Robboy S. J. — N. Engl. J. Med., 1972/286/1091.
11. Virmani R., Roberts W. C. — Circulation, 1977/55/559.

Scanned with OKEN Scanner

10.

HEPATOPATIILE CRONICE

Din domeniul atît de controversat al hepatopatiilor cronice, vom aborda doar hepatita cronică, hepatopatia alcoolică şi hepatita cronică medicamentoasă.

HEPATITA CRONICĂ

Cînd, în 1947, Heintz Kalk a descris pentru prima dată hepatita cronică, acest autor asocia în entitatea nosografică noţiunea de viroză cu cea de cronicitate, aspecte ce par incompatibile. Şi în prezent conceptul de hepatită cronică este discutat şi controversat, coordonatele diagnosticului fiind diferit apreciate. În ceea ce priveşte terminologia, aceasta este şi mai diferită, Desmet reuşind să identifice 49 enunţuri diferite în diagnosticul hepatitei cronice.

În acest context, de Groote, în 1968, dă prima clasificare logică a hepatitei cronice, clasificare bazată pe criterii morfologice, singurele criterii valabile. Semnele clinice sînt absente sau nesemnificative, iar sindroamele biologice uneori discordante. Clasificarea actulă, acceptată de Asociaţia Europeană pentru studiul ficatului, împarte hepatita cronică în:

— hepatită cronică persistentă;

— hepatită cronică agresivă, aceasta fiind împărţită la rîndul ei în hepatită cronică moderat agresivă şi înalt agresivă, respectiv hepatită cronică agresivă tip A şi B.

Criteriile morfologice care stau la baza clasificării hepatitei cronice sînt (citat Thaler):

Hepatita cronică persistentă

A. Criterii constante:

— arhitectura lobulară păstrată;

— spaţiile porte relativ bine delimitate, cu infiltrate inflamatorii cronice;

— infiltrate inflamatorii în parenchim.

B. Criterii facultative:

— fibroza discretă a spaţiilor porte;

— „piece mal necrosis" — rar;

— semne de hepatită acută.

Scanned with OKEN Scanner

Hepatita cronică agresivă

— A. Criterii constante:

— arhitectura lobulară remaniată sau distrusă;

— infiltrate inflamatorii cronice în spațiile porte sau la periferia lobului;

— „piece mal necrosis";

— infiltrate inflamatorii în parenchim.

B. Criterii facultative;

— semne de hepatită acută, în special sub formă de necroze hepatocelulare centrolobulare și periportale întinse;

— imagini în rozetă la limita dintre parenchim și conjunctiv;

— septuri mezenchimatoase inflamatorii intralobulare.

Deci, hepatita cronică persistentă se caracterizează prin semne de inflamație limitată, cu infiltrații parenchimatoase nesemnificative însoțite numai uneori de „piece mal necrosis" și discretă fibroză, elemente ce ar putea să fie sechelele sau urmarea unei hepatite acute.

Hepatita cronică agresivă realizează o dublă leziune, parenchimatoasă și mezenchimală, predominînd leziunile inflamatorii cronice care distorsionează coloanele de hepatocite. Infiltratele limfoplasmocitare în parenchim ca și necroza focală rară sînt cei doi poli caracteristici ai diagnosticului morfologic. În hepatita cronică agresivă, se observă septare mezenchimatoasă limfoplasmocitară, ca și imagini de regenerare la limita fenomenului inflamator. Mai tîrziu, septurile inflamatorii pătrund adînc în parenchim și-l fragmentează.

În ambele forme de hepatită cronică pot fi observate leziuni parenchimatoase de hepatită virală acută (corpi Rasch, degenerescență și necroză celulară).

În hepatitele grave, focarele de necroză sînt întinse pe toate cele trei zone ale lobului hepatic, atît în spațiul periportal cît și în zona centrolobulară. Aspectul histologic al unei necroze cu anarhie hepatocitară și semne de regenerare demonstrează evoluția către ciroză.

Între hepatita cronică agresivă și hepatita cronică persistentă s-au descris posibilități de transformare dintr-o formă în alta, mai frecventă fiind trecerea formei agresive în cea persistentă.

ETIOLOGIE

Etiologia hepatitei cronice poate fi uni- sau multi-factorială, existînd posibilitatea identificării noxei principale. Astfel, se pot descrie o hepatită postvirală, alcoolică sau medicamentoasă.

Infecția virală hepatică este unul din factorii de primă importanță. Considerînd antigenul Australia drept markerul infecției cu virus hepatitic, în ultimii ani cercetările s-au efectuat pentru a demonstra prezența acestui antigen în hepatita cronică. Demonstrarea antigenului HB_s poate fi și întîmplătoare, dat fiind numărul variabil al purtătorilor sănătoși. Astfel, un bolnav cu hepatită cronică alcoolică poate avea și antigen HB_s, dar elementele funcționale și morfologice pledează pentru hepatită alcoolică.

Antigenul Australia este prezent și la populația sănătoasă în procente ce variază de la 0,5 la 20% (Voiculescu 1981), notîndu-se 0% în S.U.A., 2% în Peru, 2—4% în Senegal, Etiopia, Grecia, 5% în Orientul Mijlociu,

6% în Vietnam. Turner (1973) consideră că purtătorii sănătoşi de antigen Australia au fost infectaţi precoce cu virusul hepatitic, înaintea dezvoltării funcţiei limfocitelor T sau după tratament cortizonic.

Deci, evidenţierea antigenului Australia în serul unor indivizi semnifică o infecţie virală hepatitică sau un purtător sănătos. Acest antigen poate fi găsit în ambele forme de hepatită virală, însă în proporţii diferite. După datele subliniate de Buligescu, antigenul Australia se găseşte în 36,3% din cazuri în hepatita infecţioasă, 63% din cazuri în hepatita serică şi în 40,6% din cazurile de hepatită de origine incertă. Alţi autori consideră că procentul cazurilor cu virus B este net diferenţiat faţă de cele cu virus A. Gocke şi Kavey găsesc în hepatita serică un procent de 75% din cazuri cu antigen Australia prezent, faţă de 5% din cazurile de hepatită infecţioasă.

Structura antigenică a virusului hepatitic a făcut obiectul a numeroase studii, în prezent descriindu-i-se virusului B următoarele antigene;

— antigenul HB_s;
— antigenul central (cori) HB_c;
— antigenul *e*.

a. Antigenul HB_s, antigenul de suprafaţă, se întîlneşte în serul bolnavilor sau al purtătorilor sănătoşi sub forma unor particule sferice sau filamentoase, reprezentînd excesul de sinteză al învelişului exterior al virusului B. Are o structură chimică complexă, în compoziţia sa intrînd polipeptide, glicoproteine, lipide, glicolipide şi colesterol.

Din punct de vedere genetic este eterogen, avînd un antigen comun notat cu *a* şi două antigene *d* şi *y* care se asociază cu *a*, dar niciodată între ele. S-au identificat şi alţi determinanţi antigenici numiţi *w* şi *r*, rezultînd patru subtipuri primare de antigen HB_s: adw, adr, ayw, ayr. Cele patru subtipuri principale au valoare epidemiologică şi nu par a fi asociate unor forme particulare de boală, deci sînt fără importanţă clinică (Luckermann A. J. 1978). Mai recent s-au descris opt categorii distincte de antigen HB_s şi două categorii de subtipuri mixte rare. Aceste subtipuri mixte pot rezulta prin amestecarea fenotipică şi genotipică a determinanţilor antigenici, în cursul unor infecţii simultane cu viruşi asociaţi cu mai mult decît un subtip de antigen de suprafaţă. Au fost descrişi şi alţi reactanţi antigenici de suprafaţă denumiţi C_2, *x*, *f*, *t*, *j*, *n*, *g* ((Luckermann A. J.).

Antigenul HB_s apare în sîngele celor infectaţi înaintea debutului clinic al bolii şi se menţine 2—22 săptămîni, după care decelarea lui este rară. Persistenţa antigenului HB_s peste trei luni de la debutul afecţiunii înseamnă cronicizare (Voiculescu 1981), sau purtător sănătos de antigen.

Anticorpii anti-Ag HB_s apar după dispariţia antigenului HB_s şi sînt decelabili prin teste sensibile (teste radioimune, testul HAPI) semnificînd vindecarea sigură a bolii.

b. Antigenul HB_c (central, cori) este capsida virusului, partea centrală a particulei Dane. Se poate evidenţia pe celula hepatică prin imunofluorescenţă şi în complexe imune. Polimeraza ADN este prezentă în particula Dane constituind marcherul specific a acesteia.

Anticorpii anti-Ag HB_c sînt specifici faţă de antigenul central din particula Dane. Apar în hepatita virală acută tip B şi dispar odată cu vindecarea bolii. Persistenţa lor constituie indice de cronicizare sau stare de purtător cronic de virus. Detectarea anticorpilor anti-Ag HB_c nu a intrat însă în uz clinic.

Scanned with OKEN Scanner

c. Antigenul *e* a fost descoperit de Magnius și Espmark și este deosebit de ceilalți antigeni, locul de formare și natura sa nefiind încă bine precizate. Apare odată cu antigenul HB_s și este tranzitor în ser, anticorpii anti- Ag*e* apărînd chiar din a patra săptămînă de icter.

Persistența antigenului *e* este indice al evoluției către cronicitate, apariția anticorpilor anti-*e* fiind un semn favorabil pentru vindecarea bolii.

Practic, prezența virusului B în sînge este urmărită doar prin determinarea antigenului HB_s, prin imunodifuziune sau contraimunoelectroforeză, dozare radioimunologică, testul Elisa. Evidențierea lui poate arăta un individ bolnav sau un purtător sănătos, purtători a căror proporție variază, după Voiculescu, între 0,5 și 20%, după țările luate ca referință.

În cronicizarea bolii însă, alături de agresiunea inițială virală sau de altă natură, pare să joace un rol important și sistemul imunitar.

Astfel, în hepatita cronică agresivă se notează o serie de fenomene imunologice anormale, din care amintim:

— fenomenul LE, celulele LE caracterizînd hepatitele cronice lupoide;

— decelarea autoanticorpilor, cu proporții variate, raportate de la un autor la altul, cu valoare diagnostică incontestabilă. Dintre aceștia, mai frecvent determinați sînt:

— anticorpii antifibră musculară netedă;
— anticorpii antinucleari;
— anticorpii antimitocondriali;
— anticorpii antialbumină.

Determinarea acestor anticorpi are valoare:
— diagnostică — caracterizează în special formele agresive;
— prognostică — sînt un indicator de gravitate a afecțiunii.

Apariția acestor autoanticorpi ar fi expresia hiperreactivității sistemului limfocitar B și a insuficienței sistemului T, dezechilibru controlat genetic după Zeană C.

Intervenția factorului genetic în hepatita cronică este discutată de cînd s-au descris genele care controlează răspunsul imun. După studiile lui Mac Kay, în hepatita cronică agresivă autoimună și hepatita cronică agresivă cu antigen HB_s pozitiv, se întîlnește un defect al sistemului HLA B_{15}, defect care nu se observă în cazul hepatitei cronice agresive criptogenetice și medicamentoase. În același timp, sistemul HLA B_8 este responsabil de activitatea celulelor T, celule ce exercită o insuficientă represie asupra sistemului limfocitar B, în hepatita cronică.

Alte studii genetice par să indice o frecvență crescută a hepatitei cronice în anumite familii, sau la rudele bolnavilor pot fi întîlnite anomalii imunologice ce traduc hiperreactivitatea sistemului limfocitar B (Zeană C., 1980).

Toate aceste date indică intervenția unui factor imunitar cu determinism genetic în patogenia hepatitei cronice, și acest factor intervine mai ales în hepatita cronică agresivă. Acest mecanism imunologic în determinarea hepatitei cronice a fost intrevăzut de Centanni încă din 1907. Fiessinger, experimental, a dovedit că injectarea de nucleoprotide din ficatul unui animal, la alt animal din aceeași specie, provoacă steatoza ficatului la primitor, urmată de scleroză.

Scanned with OKEN Scanner

Gear demonstrează că, în hepatocit, virusul este capabil să transforme structurile normale în structuri antigenice. Deci agresiunea imunologică în determinarea hepatitei cronice este susținută cu argumente clinice, biologice și experimentale. Mecanismul intim prin care se realizează însă intervenția factorilor imunitari nu se cunoaște încă.

Sistemul imunitar este în mod normal tolerant față de antigenele self, pe care le diferențiază de celelalte non-self. În anumite situații această toleranță se poate modifica, organismul începînd să fabrice anticorpi împotriva antigenelor self. Modificarea toleranței imunologice depinde de doi factori:

— sistemul imunocompetent;
— antigenul.

Se pot întîlni mai multe situații în care un antigen propriu poate angaja dezvoltarea de anticorpi.

a. O primă situație este reprezentată de antigenele inaccesibile, antigene ce nu au venit în contact cu sistemul imunitar, fiind „sechestrate" în anumite compartimente. Aceste antigene pot fi eliberate în anumite condiții, moment în care sînt tratate ca non-self. Acest lucru este valabil pentru antigenele subcelulare, antigenele sistemului nervos, ale cristalinului, suprarenalei, unele antigene din structurile miocardului, plămînului, ficatului. Astfel se poate explica apariția anticorpilor antinucleari după un infarct pulmonar, apariția de anticorpi anti-ficat după intoxicații acute, apariția de anticorpi anti-miocard după un infarct de miocard, sau dezvoltarea sindromului Dressler.

În aceste situații, sistemul imunocompetent, primind tardiv mesajul antigenic pe care nu l-a inventariat ca propriu, realizează o agresiune de tip imunitar.

b. O altă situație este realizată de modificarea structurii antigenice cunoscute, sub acțiunea anumitor factori, noua structură antigenică realizată fiind percepută ca non-self de către sistemul imunitar. Acest lucru ar putea fi valabil pentru hepatita cronică, unde agresiunea virală poate modifica structura antigenică hepatocitară, determinînd reacții imune împotriva hepatocitului și implicit distrugerea acestuia.

c. A treia situație este reprezentată de existența unor structuri antigenice comune între anumiți constituenți ai organismului și agenți microbieni sau virali. Astfel, streptococul hemolitic grup A, E. coli O_{14}, Treponema pallidum, au determinanți antigenici comuni cu ai omului. Ca atare, sistemul imunocompetent dezvoltă anticorpi anti-coli, anti-streptococ, anti-treponema, dar care sînt responsabili și de reacții imune ce afectează anumite organe cu structuri antigenice comune.

În afara modificării antigenului, în determinarea agresiunii imunologice poate fi implicat și sistemul imunitar care își modifică reactivitatea, devenind hipersensibilizat, generînd dezvoltarea unor boli autoimune.

Prin situația sa ficatul este în mod deosebit expus agresiunii imunologice. El poate fi lezat datorită infecției virale specifice, agresiunilor virale sau microbiene nespecifice cît și materialului antigenic provenit din sfera digestivă prin circulația portală, prin antigene sintetizate în splină sau de proveniență intestinală cu formarea unor complexe antigen-anticorp. Experimental s-au realizat modele prin care administrarea de seruri antihepatice a dezvoltat anticorpi anti-ficat cu lezarea acestuia. Leziunile observate cu această ocazie — necroză celulară, steatoză,

Scanned with OKEN Scanner

infiltrație limfoplasmocitară — reproduc pe cele observate în hepatita cronică agresivă. Antigenitatea maximă se localizează la nivelul membranei hepatocitare și la nivelul microzomilor.

Alături de virusul hepatitic, în determinismul hepatitei cronice intervin și alți factori.

Unul dintre aceștia, cu deosebită importanță, este alcoolul etilic dar, asupra rolului jucat de alcool în geneza leziunilor hepatice, vom insista cu ocazia descrierii hepatopatiei alcoolice.

În afară de acești doi factori principali, s-au descris ca intervenind cu o pondere variabilă substanțele toxice industriale, menajere sau medicamentoase, afecțiunile biliare, boala ulceroasă, factorii endocrini și metabolici. Aceștia pot interveni în anumite situații particulare ce formează uneori adevărate excepții (exemplu mucoviscidoza, tireotoxicoza).

Mecanismul patogenic de instalare a leziunilor hepatice caracteristice hepatitei cronice nu este elucidat, deși s-au enunțat diferite teorii — infecțioasă, toxică, carențială, autoimună.

Un subiect important de discuție, cu certă valoare practică, îl are însă stabilirea momentului de la care se poate vorbi de cronicizare. Acest interval de timp a fost diferit apreciat, dar limita logică de timp, de la care se poate vorbi de hepatită cronică după un episod infecțios, pare a fi 12 luni. Datele din literatură sînt controversate în ceea ce privește criteriul timp: Popper și recent Voiculescu dau 3 luni, Cachin peste 6 luni, Fodor peste 8 luni, Lupu și Runcan peste 9 luni, Buligescu peste 12 luni.

Tot subiect de discuție îl constituie și fazele de trecere de la hepatita acută virală la ciroză. După Kalk, evoluția de la hepatita acută virală la ciroză se poate face cu sau fără stadiul intermediar de hepatită cronică agresivă. Buligescu neagă evoluția hepatitei acute virale direct la ciroză, susținînd ca obligatorie faza de hepatită cronică agresivă.

Cu toate că hepatita cronică rămîne încă un subiect de discuții și controverse medicale, cu toată intervenția unei multitudini de factori în determinismul său, marea majoritate a cazurilor înscrise sub termenul de hepatită cronică sînt reprezentate de hepatita postnecrotică. Încercînd o definiție se poate spune că hepatita cronică este o reacție inflamatorie interstițială post-virotică, cu sau fără dezorganizarea arhitecturii ficatului, realizînd și necroze hepatocitare, dar fără reacții regeneratoare și fibroză, reacții ce se întîlnesc la peste 12 luni de la episodul acut.

CLASIFICARE

Clasificarea hepatitelor cronice este un important subiect de discuții, motiv pentru care nu vom face decît să prezentăm clasificările propuse, fără a sublinia argumentele, criticile, avantajele sau dezavantajele fiecărei clasificări. În ceea ce ne privește, opiniem pentru clasificarea internațională, aceasta permițînd realizarea unui limbaj comun în discuțiile științifice, o mai corectă codificare a cazurilor și eliminarea unor confuzii de limbaj și interpretare, inerente unor multiple clasificări.

Nicolaescu T. împarte hepatopatiile cronice în:

— hepatite cronice persistente;
— hepatite cronice agresive;
— ciroze hepatice active;
— ciroze hepatice inactive.

Scanned with OKEN Scanner

Buligescu L. deosebeşte:
— hepatite cronice persistente;
— hepatite cronice agresive;
— hepatite cronice cirogene.

Thaler împarte hepatitele cronice în:
— hepatite cronice persistente;
— hepatite cronice agresive: — moderat agresive;
— înalt agresive.

Fodor O. şi şcoala din Cluj împart hepatita cronică în:
— hepatită cronică stabilizată;
— hepatită cronică activă;
— hepatită cronică progresivă.

Tănăsescu dă o altă clasificare a hepatitelor cronice, deosebind:
— hepatită acută nevindecată;
— hepatită cronică activă (persistentă);
— hepatită cronică progresivă (agresivă);
— hepatită cronică stabilizată.

După *Renger* şi *Roschlau* se deosebesc următoarele situaţii:
— După 6 luni de la hepatita virală acută:
a. hepatită reziduală;
b. hepatită subacută;
c. hepatită cronică de slabă activitate, fără agresivitate, fără distrugerea structurii lobulare.
— După 1 an de la episodul acut:
a. hepatită cronică persistentă;
b. hepatită puţin activă de etiologie diversă;
c. hepatită agresivă: — moderat activă;
— înalt activă.
— Hepatită cronică cu participarea căilor biliare:
a. colangiohepatită cronică cu sau fără litiază;
b. hepatită cronică neangiocolitică.
— Hepatită cronică din alte cauze:
a. hepatită reactivă nespecifică: — de însoţire;
— reactivă;
b. granulomatoză hepatică: — infecţioasă;
— neinfecţioasă.
— Forme etiologice şi morfologice definite de hepatite.
— Forme neclasificabile.

Clasificarea internaţională deosebeşte:
— hepatită cronică persistentă;
— hepatită cronică agresivă.

Simptomatologia clinică a hepatitei cronice nu realizează un tablou caracteristic unei anumite forme de boală sau unui anumit stadiu evolutiv.

Elementele ce pot orienta medicul către o hepatită cronică au fost grupate sub termenul de sindrom asteno-vegetativ şi constau în astenie, irascibilitate, somn neodihnitor, inapetenţă, somnolenţă postprandială. Sînt elemente ce se pot găsi în foarte multe afecţiuni şi absolutizarea lor poate crea confuzii şi erori de diagnostic. La acest sindrom se mai adaugă hepatalgii de efort, manifestări hemoragipare (epistaxis, gingivoragii), manifestări dispeptice (greţuri, flatulenţă).

Scanned with OKEN Scanner

Examenul obiectiv poate evidenția: icter, steluțe vasculare, eritem palmar, retracția aponevrozei palmare, hepatosplenomegalie, uneori circulație colaterală și edeme la membrele inferioare.

Frecvența acestor simptome este diferit apreciată de autori și depinde foarte mult și de bolnavul în cauză, de capacitatea acestuia de a se cenzura, analiza.

Diagnosticul, însă, de hepatită cronică nu este un diagnostic suficient, diagnosticul complet trebuind să stabilească forma clinică și să evalueze elementele funcționale și morfologice în vederea stabilirii unui prognostic și a unei terapii adecvate.

Principalul criteriu de diagnostic în hepatita cronică rămîne criteriul anatomo-patologic, puncția-biopsie hepatică fiind singura investigație cacapabilă să dea cu certitudine diagnosticul. Celelalte investigații efectuate sînt necesare pentru a vedea starea funcțională a ficatului, și repetarea lor pe parcursul bolii permite evaluarea capacității de regenerare spontană sau sub tratament a ficatului.

Trebuie însă amintită aici o anumită eșalonare a investigațiilor hepatice, singura capabilă să dea date utile în cercetare dar și în depistările active ale populației.

Evaluarea îmbolnăvirii ficatului este posibilă în trei etape, din care prima este cea a practicii medicale curente, a doua etapă cuprinde aplicarea metodologiei de spital și a treia este etapa de cercetare în serviciile de specialitate. Aplicarea examenelor eșalonat, într-o ordine precisă, ar permite pe de o parte eliminarea unor erori de diagnostic, rezultate fie prin absolutizarea unor teste (exemplu testul cu timol), fie, dimpotrivă, prin restrîngerea excesivă a investigațiilor și scăparea unor cazuri la debut. Pe de altă parte eșalonarea investigațiilor permite cuprinderea a mari grupe populaționale și trecerea la depistarea activă a acestei afecțiuni.

Propunem pentru investigarea ficatului următoarea schemă, aplicată celor trei etape de explorare.

a. Etapa de ambulatoriu:
- examenul clinic cu determinarea prezenței:
  - sindromului asteno-vegetativ;
  - manifestărilor hemoragice;
  - tulburărilor dispeptice;
  - icterului;
  - hepato-splenomegaliei;
  - eritemului palmar;
- examenele de laborator orientative:
  - testele de disproteinemie.

b. Etapa de spital, unde la datele anterioare se adaugă:
- determinarea enzimelor (TGO, TGP, LDH);
- bilirubinemia;
- testul BSP;
- scintigrama hepatică.

c. Etapa de cercetare, cînd la datele anterioare se mai practică:
- puncția-biopsie hepatică cu examinare în microscopie optică, microscopie electronică;
- studii de imunologie — cercetarea diferiților auto-anticorpi și a imunoglobulinelor;
- determinarea Ag HB_s și a A_c anti-Ag HB_s.

Studiul hepatopatiei alcoolice presupune abordarea simultană a două probleme deosebit de importante:

— alcoolismul cronic;

— leziunea hepatică indusă de alcool.

Alcoolismul cronic a devenit obiect al unor cercetări importante abia în ultimul timp, iar rapoartele OMS şi ale altor organisme internaţionale atrag atenţia asupra acestei probleme şi a implicaţiilor patologice sau socio-culturale ridicate de alcoolismul cronic, în special în ultimele decenii.

În patologia hepatică, problema este deosebit de importantă, deoarece traducerea clinică a lezării hepatice nu apare chiar în condiţiile unor alterări importante, iar pe de altă parte este esenţială surprinderea momentului iniţial al lezării — steatoza hepatică —, moment în care abstinenţa poate duce la regresarea leziunilor.

Farmacocinetica alcoolului etilic

Absorbţia. Alcoolul odată ingerat se absoarbe lent la nivelul stomacului şi mai repede, în 10—15 minute, în duoden şi jejun. După absorbţie, alcoolul trece în sînge şi difuzează în lichidul interstiţial, adică în tot spaţiul extracelular, care la subiecţii normali reprezintă aproximativ 80% din greutatea corporală. După 90 minute de la ingerare sîngele arterial conţine mai mult alcool ca cel venos (J. Lereboullet). Ulterior, capilarele cedează alcoolul ţesuturilor şi alcoolemia venoasă devine egală cu cea arterială. Concentraţia alcoolului în diferite organe este diferită în funcţie de conţinutul în apă al ţesutului respectiv şi cantitatea de enzime capabilă să metabolizeze alcoolul.

În faza de eliminare, alcoolemia venoasă, neuniform distribuită, depăşeşte alcoolemia arterială, uniform distribuită în organism.

Eliminarea. Aproximativ 2—12% din cantitatea ingerată se elimină ca atare pe diverse căi: renală, pulmonară, salivară, cutanată, lactată.

Eliminarea renală se face fără prag de eliminare la nivelul glomerulului, unde alcoolul difuzează liber pînă la echilibrul dintre plasmă şi urina primară, fără a afecta rinichiul. În urină alcoolul se poate elimina şi sub forma de etilglicuronid (Kamil, Smith şi Williams) şi ca etilsulfat (Bostron şi Westermarc). La nivelul vezicii urinare o parte din alcool poate difuza în ţesuturile din jur, în special postmortem. Rinichiul, care nu are putere de concentrare şi deci nici prag de eliminare pentru alcool, elimină o cantitate relativ mică de alcool, aproximativ 1—2%, fapt dovedit de Casier cu etanol marcat cu C_{14}.

Eliminarea pulmonară, realizată în proporţie de 2—3,6% după Atwater şi Benedikt, este datorită diferenţei presiunii parţiale a alcoolului din sînge faţă de aerul alveolar. Eliminarea pulmonară a alcoolului creşte în efortul fizic, de unde şi indicaţia respiraţiei asistate în cursul intoxicaţiei alcoolice acute.

Eliminarea salivară ca şi cea cutanată sînt relativ puţin studiate, dar cantitatea de alcool eliminată prin aceste două căi este redusă.

Scanned with OKEN Scanner

Eliminarea lactată a fost dovedită la om și experimental într-o serie de cercetări. Alcoolul trece în lapte destul de repede, și la 30—60 minute egalizează concentrația sanguină. Difuzarea alcoolului în laptele matern reprezintă un pericol deosebit pentru sugar, care manifestă o mare sensibilitate față de alcool.

Partea de alcool care nu se elimină ca atare sau sub formă de CO_2 se metabolizează, dînd naștere unor compuși cu rol foarte important în modificările patologice din alcoolismul cronic.

Absorbția și eliminarea alcoolului se pot înscrie pe o curbă, curba lui Widmark, obținută prin înscrierea grafică pe ordonată a alcoolemiei și pe abscisă timpul de la ingerare. Curba alcoolemiei descrisă de Widmark are două părți:

— o porțiune ascendentă, care corespunde fazei de resorbție;

— o porțiune descendentă, care corespunde fazei de metabolizare și de eliminare.

Aplicarea formulei lui Widmark permite aprecierea concentrației alcoolului în sînge în g/l/min. Curba lui Widmark prezintă variații în legătură cu diluția alcoolului, concentrația acestuia în diferite băuturi, plenitudinea stomacului și felul alimentației.

Eliminarea urinară a alcoolului se face după o curbă de o formă asemănătoare cu cea a alcoolemiei, însă cu punctul de inflexiune tardiv și cu valori mai mari în faza postrezolutivă. Din valorile alcooluriei se poate deduce alcoolemia, folosind factorul lui Haggard sau nomogramele.

Pentru patologie este importantă valoarea alcoolemiei și nu cantitatea de alcool ingerată.

Metabolizarea. După Rubin E. și Lieber C. S., metabolizarea alcoolului are loc pe trei căi enzimatice diferite:

— calea alcooldehidrogenazei cuplată cu cofactorul NAD;

— calea xantinoxidază-catalază;

— sistemul microzomial de oxidare a alcoolului (MEOS).

Calea alcooldehidrogenazei. Datorită eliminării reduse a alcoolului din organism ca și capacității minore de metabolizare în țesuturile periferice, procesul de degradare oxidativă are loc în proporție de 90% în hepatocit.

Calea alcooldehidrogenazei este calea principală de metabolizare, alcoolul fiind oxidat în acetaldehidă și apoi în acetat care trece în sînge. În hepatocit rezultă o acumulare de componenți reduși, majoritatea sub formă de NADH. Absența unui sistem de contrareglare pentru cantitățile de alcool oxidate antrenează modificări celulare hepatice, cu repercusiuni asupra tuturor metabolismelor. Excesul de NADH rezultat din oxidarea alcoolului modifică raportul NADH/NAD și implicit raportul lactat/piruvat în favoarea lactatului. Hiperlactacidemia duce la stimularea producției de colagen prin hiperactivarea colagenprolin-hidrolazei hepatice (Becker K.).

Excesul de atomi de hidrogen fixați pe NAD își găsesc o cale de metabolizare în sinteza grăsimilor prin transfer direct intramitocondrial. Creșterea alfa-glicerofosfatului, ca urmare a modificărilor raportului NADH/NAD, determină acumularea de trigliceride în hepatocit cît și sinteza crescută de acizi grași ca urmare a reducerii activității ciclului Krebs. În aceste condiții degradarea grăsimilor este blocată și va avea drept consecință scăderea oxidării acizilor grași, sursa principală de ener-

Scanned with OKEN Scanner

gie hepatică, precum şi acumularea în ficat a acizilor graşi endogeni şi a grăsimilor alimentare.

Dezechilibrul NADH/NAD poate constitui, în situaţia unei rezerve reduse de glicogen, cauza de deces în alcoolismul acut, ca urmare a blocării neoglucogenezei hepatice.

Alcooldehidrogenaza este activă doar în complex cu coenzima sa, reprezentată de piridindinucleotidele NAD şi NADP. Studiile lui Warburg au demonstrat existenţa unor alcooldehidrogenaze de tip diferit — izoenzime ADH — a căror prezenţă creşte mult metabolizarea alcoolului.

Calea xantinoxidază-catalază. A doua cale de metabolizare a alcoolului este sistemul de oxidare reprezentat de intervenţia catalazei, sistem descoperit în 1936 de către Keilin, D. şi Hartree E. F.

Tremolieres, pe baza unor studii minuţioase, consideră că sistemul oxidativ xantinoxidază-catalază intervine numai la alcoolici, nu şi la normali. Alţi autori, printre care J. Masquelier, consideră că alcoolul este oxidat în proporţie de 20% pe calea catalazică chiar şi la normali.

Sistemul microzomial (MEOS). Al treilea sistem de oxidare a etanolului este sistemul oxidativ microzomial, cale metabolică identificată succesiv de Orme Johnson şi Zigler, apoi de C. S. Lieber, De Carli şi Rubin E. Această cale ar metaboliza 20—25% din alcoolul ingerat.

Se pare însă că mai există o cale de metabolizare a alcoolului, a patra, datorită unui proces de glicuronidare (Trevin F.). Proba existenţei acestui sistem este în recunoaşterea unui metilglicuronid ca metabolit al alcoolului.

O ipoteză interesantă în metabolismul alcoolului este cea elaborată în 1970 de V. E. Davis şi M. J. Walsh, care ar explica alcoolodependenţa. Metabolizarea alcoolului ar duce la formarea acetaldehidei datorită acetaldehiddehidrogenazei. Această enzimă este utilizată şi pentru metabolizarea altor substanţe — adrenalina, noradrenalina, dopa şi dopamina. În această situaţie apare o competiţie pentru substratul enzimatic între alcool şi celelalte substanţe, consecinţa acestui fapt fiind acumularea produşilor de degradare catecolici. Aceşti compuşi se conjugă între ei şi formează alcaloizi analogi cu precursorii morfinei, fapt dovedit de cei doi autori prin experienţe de laborator. Acest mecanism este de altfel la originea formării alcaloizilor în unele plante. Datorită acestui lucru, Masquelier J. consideră că un alcoolic este şi un „drogat" datorită completării unei biosinteze prin alcool de tip alcaloid. Ca urmare, oamenii s-ar împărţi în două categorii: cei care îşi fac „biosinteza moleculelor de vin" şi cei care le „importă".

Haluska P. V. şi Hoffman Ph. infirmă această ipoteză, susţinînd că metabolismul alcoolului diferă la normali şi la alcoolici.

Intervenţia sistemelor de metabolizare a alcoolului ar fi pînă la 2 g alcool/kg/zi, sistemul ADH, doză de la care intervine sistemul xantinoxidază-catalază (Tremoliere J) şi sistemul MEOS (Lieber C.S.).

Farmacodinamica alcoolului este tratată pe larg în cap. 18.

Clasificarea alcoolismului cronic

Una dintre clasificările cele mai utilizate este cea a lui Jellineck, care deosebeşte 5 categorii de alcoolici cronici:

Scanned with OKEN Scanner

— alfa — cuprinde băutorii conflictuali, fără pierderea controlului, însă cu o oarecare dependenţă psihică;

— beta — sînt băutorii de ocazie, periodici, beau pe baza obiceiului de a bea, nu au dependenţă fizică şi psihică;

— gamma — cuprinde băutorii cu dependenţă psihică şi fizică, cu pierderea controlului;

— delta — băutori cu dependenţă fizică şi psihică;

— epsilon — băutorii episodici, cu pierderea episodică a controlului.

În Franţa, P. Fouquet distinge trei mari tipuri de alcoolici:

a. Alcoolite sau alcoolismul nevrotic (formă foarte rară la femei), reprezentînd aproximativ 45—50% din cazuri, cu debut precoce la sfîrşitul adolescenţei. Se întîlneşte la subiecţii aparent normali a căror trăsătură patologică dominantă este ingestia zilnică de alcool în cantitate excesivă. Sînt indivizi hipersociabili, beau în companie, tolerează bine şi mult timp mari cantităţi de alcool. Tulburările digestive apar tîrziu, spre 45—50 ani. După o evoluţie de 20—30 ani apar modificări de caracter, bolnavii trecînd în stadiul de alcooloze.

b. Alcoolozele reprezintă 40—45% din cazuri şi sînt foarte frecvente la femei. Sînt alcoolici solitari, cu atracţie slabă sau dezgust pentru băuturi alcoolice. Consumul este discontinuu, cu perioade de abstinenţă şi reprize de mai multe luni. Treptat, intervalele libere devin din ce în ce mai rare şi mai scurte. Prezintă tulburări grave şi precoce de comportament, psihastenie, tulburări sexuale şi psihice.

c. Somalcoolozele reprezintă 5—10% din cazuri. Sînt băutorii solitari şi clandestini, cu crize dipsomanice.

H. Ey recomandă următoarea clasificare:

a. Alcoolism acut, ce se poate prezenta sub două forme:

— beţia obişnuită;

— alcoolismul patologic cu forme excitatorie, halucinatorie sau delirantă.

b. Alcoolismul cronic, care poate angaja visceropatii, iar din punct de vedere psihiatric pot apărea complicaţii ce sînt forme distincte în cadrul alcoolismului cronic.

Formele clinice individualizate drept complicaţii ale alcoolismului cronic sînt:

— delirul subacut al lui Lasègue, sau delirul simplu al lui Magnin;

— delirul alcoolic acut sau *delirium tremens;*

— forme delirante ale alcoolismului cronic cu psihoze postonirice;

— halucinoza alcoolică a lui Wernicke, delirul alcoolic cronic;

— demenţele alcoolice (maladia lui Marchiafava-Bignami şi scleroza laminară a lui Morel);

— sindroame, anatomoclinice ale encefalopatiilor cronice (psihoza Korsacoff; encefalopatia Gayet-Wernicke; encefalopatia porto-cavă alcoolică).

Oricare ar fi debutul şi cauzele profunde ale alcoolismului, aproape toţi alcoolicii sfîrşesc prin a se asemăna. Ei prezintă tulburări tipice ale personalităţii complicate de factori psihoreactivi, conflicte cu anturajul, decădere socială. Alterarea personalităţii se traduce prin tulburări, întîi uşoare, ale percepţiei şi ale memoriei, prin euforie, logoree, o mare dis-

Scanned with OKEN Scanner

persie afectivă, sugestibilitate anormală cu scăderea voinței, oboseală intelectuală, egocentrism.

Trebuie subliniat că nu există un paralelism între tulburările somatice și cele psihice. Alcoolici decăzuți fizic pot avea un psihic aparent satisfăcător și invers.

Modificările hepatice în alcoolismul cronic

În cadrul intoxicației alcoolice acute sau cronice, una dintre alterările viscerale cel mai frecvent întîlnite este leziunea hepatică. Leziunea inițială a ficatului în cursul alcoolismului cronic este steatoza hepatică, exprimare patologică însă nespecifică alcoolului. Steatoza hepatică, ca modalitate de exprimare a unei leziuni toxice, este cunoscută din 1829 iar termenul de steatoză este datorit lui Andral și Cruveilhier, noțiune ce cuprinde modificările degenerative, traduse prin apariția de grăsimi neutre la nivelul hepatocitelor.

Efectele alcoolului asupra metabolismului lipidic pot fi sistematizate în efecte hepatice și extrahepatice.

a. Efectele hepatice ale alcoolului:

— alcoolul acționează determinînd creșterea sintezei de acizi grași, esterificarea acizilor grași în trigliceride și creșterea peroxidării lipidice;

— alcoolul scade oxidarea acizilor grași în mitocondrii și reduce eliberarea de lipoproteine.

b. Efectele extrahepatice ale alcoolului se traduc prin creșterea mobilizării acizilor grași din țesutul adipos, cu creșterea nivelului de trigliceride plasmatice.

Modul de constituire a steatozei hepatice în etilismul cronic este încă un subiect de discuție.

Unii autori consideră primordial efectul alcoolului direct asupra ficatului, indiferent de regimul alimentar, alții consideră că regimurile carențate ar constitui un factor favorizant acumulării lipidelor intrahepatic. C. S. Liber pledează pentru acțiunea directă a alcoolului în dezvoltarea steatozei hepatice. Privitor la originea acizilor grași care sînt depuși în ficatul alcoolic, același autor acceptă trei surse:

a. alimentară — cînd lipidele ajung în circulație sub formă de chilomicroni;

b. țesutul adipos — lipide derivate din țesutul adipos și transportate la ficat sub formă de acizi grași liberi;

c. ficatul — lipidele sintetizate de ficat.

W. S. Hartroft apreciază ca mecanism patogenic acțiunea alcoolului asupra ficatului, exclusiv în calitatea sa de hidrocarbonat, considerînd că o dietă bogată în proteine poate împiedica formarea ficatului gras. K. Becker aduce argumente în acest sens, urmărind metabolismul mucopolizaharidelor în vederea constituirii cirozei.

Cercetările personale experimentale ne-au permis următoarele concluzii:

— regimul alimentar normal, asociat cu doze constante de alcool, duce la constituirea unei steatoze hepatice;

— un regim hiperlipidic, asociat cu alcool în experiment cronic, duce la constituirea unei steatoze evidente, instalată precoce și uneori însoțită de necroze asemănătoare cu cele observate în steatohepatita umană;

— regimul hiperlipidic fără adaos de alcool determină o steatoză moderată și doar la o parte din animalele din experiment.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultă deci că acțiunea steatogenă a alcoolului este potențată de regimurile hiperlipemice.

Cert este că relația ingestie de alcool — hepatopatie capătă din ce în ce mai mult un contur bine precizat. Din datele statistice de actualitate rezultă că mortalitatea prin ciroză hepatică alcoolică este mai mare în Franța, Italia, Portugalia, Mexic, Spania, Chili, mortalitate ce poate fi corelată cu consumul, în special de vin. În alte țări ca Austria, Germania, Grecia, România, Ungaria, Bulgaria și Cehoslovacia, pe primul plan în patogenia cirozei hepatice se situează ca importanță hepatita epidemică. În fine, în țările subdezvoltate, factorul cirogen primordial îl constituie malnutriția.

La noi în țară, Fodor O. comunică la Congresul de la Freiburg 1970 că etilismul apare în cazuistica proprie în următoarea frecvență: în steatoză și steatofibroză 58,8%, în hepatita cronică 6,04%, în ciroza hepatică 15,44%.

G. Albot, M. Parturier Albot, P. Nicolaescu consideră că alcoolul poate determina forme acute și cronice de hepatită alcoolică. Formele cronice pot îmbrăca forma hepatitei parenchimatoase sau hepatozei alcoolice subacute, în care se poate deosebi o formă de hepatită subacută cu celule clarifiate și o formă steatozică, care într-un termen final pot ajunge la hepatita cronică cirogenă.

K. Irsigler consideră că hepatopatia alcoolică poate avea trei aspecte: steatoza ficatului, hepatita ficatului gras, ciroza hepatică.

L. Buligescu descrie drept stadii evolutive ale hepatopatiei alcoolice următoarele: steatofibroza, fibrociroza, ciroza nodulară.

În ceea ce privește durata consumului alcoolic, pînă la apariția manifestărilor hepatice, prin cercetări proprii, am stabilit o durată medie de 6,5 ani pentru steatoză, 12,6 ani pentru steatohepatită și peste 16 ani pentru ciroză.

În literatură sînt mai multe sistematizări ale hepatopatiei alcoolice. Kalk clasifică stadiile hepatopatiei alcoolice în:

— stadiul I — infiltrația grasă fără reacții inflamatorie;

— stadiul II — infiltrație grasă și ficat gras cu reacție inflamatorie periportală, cu activarea celulelor Kupffer și creșterea țesutului conjunctiv;

— stadiul III — ciroza grăsoasă.

Clasificarea lui G. Albot împarte leziunile alcoolice (numite generic sub termenul de hepatite) în modul următor:

— hepatite alcoolice subacute (cu celule clare care pot prezenta discretă steatoză cu citoliză, dar fără scleroză);

— hepatite alcoolice subacute steatozice (realizînd o steatoză numeric superioară formei precedente);

— hepatite alcoolice subacute cirogene (care se disting de celelalte forme prin apariția de neofibrilogeneză crescută și în care leziunile parenchimatoase pot fi de tipul celulelor clare sau de tip steatozic).

De menționat că termenul de hepatită cirogenă din clasificarea lui G. Albot este identic ca interpretare cu cel utilizat de T. Nicolaescu de ciroză latentă, termen care este net diferit de cel de hepatită cirogenă, pe care L. Buligescu îl interpretează ca ciroză stabilizată.

H. Thaler prezintă o clasificare a hepatitei în 6 stadii:

— stadiul 0 — fără steatoză, fără reacție mezenchimală sau leziune parenchimatoasă;

Scanned with OKEN Scanner

— stadiul I — modificări inflamatorii și cu caracter fibrozant în spațiile porte;
— stadiul II — degenerare acidofilă a unor grupe celulare izolate;
— stadiul III — focare de necroză întinse;
— stadiul IV — steatohepatită difuză;
— stadiul V — ciroză cu steatohepatită;
— stadiul VI — steatociroză.

Clasificarea hepatopatiei alcoolice pe care o propunem noi are la bază criteriul formei clinice și cel al modului de evoluție, și cuprinde 4 grupe:

— steatoza — în care remarcăm un aspect moderat de celule steatozice, numit infiltrație steatozică ce se realizează pînă la 70% din hepatocitele alterate, și steatoză masivă, ficat gras peste 70% din hepatocite cu steatoză și dezvoltarea chisturilor grași;

— steatofibroza — în care la steatoză se asociază proliferare inelară de reticulină sau colagen cu reacție inflamatorie redusă sau mai importantă, de diferite grade, fără a realiza dezorganizarea plăcilor hepatocitare;

— steatohepatita ce are caracteristic proliferarea elementelor limfoplasmocitare în spațiul port, cu aspecte asemănătoare hepatitei cronice agresive sau persistente de care se deosebește greu în absența steatozei;

— steatociroza, ce poate realiza două forme:

a. ciroza alcoolică stabilizată (verificată morfologic în timp);

b. ciroza evolutivă cu decompensare parenchimatoasă și/sau vasculară.

Evaluarea potențialului evolutiv este deosebit de importantă în hepatopatiile cronice generate de alcool. Spre deosebire de hepatita postnecrotică sau criptogenetică, cercetările noastre, asupra hepatitei alcoolice au demonstrat aspecte involutive, staționare sau evolutive, condiționate de întreruperea sau continuarea consumului de alcool. Elementul de bază în urmărirea dinamică a unei forme de hepatopatie alcoolică este tot examenul morfologic, greu însă acceptat de bolnavi. F. Hutterrer consideră că evolutivitatea unei hepatopatii alcoolice este determinată multifactorial, alcoolul fiind un element al noxelor, uneori principalul. După același autor, ciroza poate rezulta prin evoluția posibilă a steatozei, steatofibrozei sau fibrozei. De notat că și procesul de colagenizare este reversibil, fapt constatat de noi prin biopsii seriate la etilicii cronici. Persistența noxei hepatice, alcoolul, face ca fibroza hepatică să devină ireversibilă. De remarcat, faptul observat de Leevy și alți cercetători, că steatoza nu este o etapă obligatorie și bolnavul poate avea ca leziune inițială steatohepatita sau steatofibroza.

Indicații practice privind diagnosticul în hepatopatia alcoolică

Dată fiind varietatea de forme sub care se prezintă hepatopatia alcoolică, incertitudinile etiologice, aspectul uneori de boală multifactorială, alteori de etiologie unică sau incertă, este deosebit de importantă o conduită ordonată la examenul clinic, morfologic și funcțional. Oricum, importantă este recunoașterea afecțiunii hepatice într-un stadiu precoce, iar diagnosticul începe prin asistența de ambulator.

Prima treaptă a diagnosticului este de domeniul medicului practician, care prin consultații active sau pasive la unitatea sanitară preia

bolnavul, clinic, în examen complet. Anamneza trebuie să cuprindă ansamblul agresiunilor: consumul de alcool, durată și cantitate, antecedente de hepatită virală sau contact de hepatită, infecții, perfuzii, consum medicamentos, mediu toxic, suferințe biliare sau digestive. Inventarul clinic subiectiv și obiectiv este de multe ori nesugestiv pentru hepatita cronică, dar hepatomegalia trebuie căutată și apreciată corect cînd este întîlnită.

A doua treaptă a diagnosticului aparține specialistului din spital. În această etapă se vor practica minimum de explorări care pot fi concludente: BSP, TGO, TGP, electroforeza cu evaluarea hiposerinemiei și creșterii gammaglobulinelor.

Treapta a treia de diagnostic cuprinde puncția-biopsie hepatică cu examenul anatomopatologic optic și de microscopie electronică, cît și alte investigații mai amănunțite ale ficatului. În unele țări (R.F.G.) puncția-biopsie hepatică se execută ambulatoriu, dar nu opiniem pentru această atitudine, deoarece anodină, necesită supraveghere medicală ulterior. În condițiile unui laborator specializat se realizează examene biochimice și histoenzimologice, evaluarea anticorpilor serici, a imunoglobulinelor, a factorilor reumatoizi cu sau fără examenul complementului, prezența Ag HB_s și a anticorpilor corespunzători.

Rezultă deci că hepatopatia alcoolică îmbracă forme particulare de evoluție, cu prognostic și atitudine terapeutică diferite. Cert este că etanolul este un toxic hepatic, leziunile hepatice fiind funcție de durata, cantitatea de alcool, regimul alimentar.

Mecanismul de producere al hepatopatiei alcoolice este complex, ficatul avînd posibilitatea metabolizării alcoolului cel puțin pe trei căi principale. Suprasolicitarea acestor căi metabolice determină lezarea hepatică.

Cadrul nosologic al hepatopatiilor alcoolice, în concepția noastră, cuprinde următoarele forme majore: steatoza hepatică, steatohepatita, steatofibroza și steatociroza. În practică pot apărea forme de trecere precum și unele aspecte care se pot diferenția în cadrul uneia din formele majore. În general, afecțiunea are un caracter evolutiv progresiv cu parcurgerea celor patru forme majore, de la steatoza simplă la ciroză. Trebuie subliniată posibilitatea evolutivă fără trecerea obligatorie prin faza de steatohepatită, în special în formele de etiologie alcoolică pură. De asemenea, există și posibilitatea remisiunii sau stabilizării afecțiunii în funcție de continuarea sau oprirea consumului de alcool.

Ținînd cont de complexitatea patogenică, de formele clinice, morfologice, pe care le îmbracă hepatopatia alcoolică în momentul diagnosticării ei, atitudinea terapeutică trebuie raportată la particularitățile cazului. Elementul major terapeutic trebuie să fie întreruperea totală a consumului de alcool. La aceasta se adaugă terapia diferențiată a cazurilor de etiologie multiplă (etilism și hepatită virală, malnutriție, diabet)

HEPATITA MEDICAMENTOASĂ

Hepatita toxică constituie o agresiune a ficatului prin acțiunea toxică directă sau datorită hipersensibilizării nespecifice, datorită unor predispoziții individuale.

Din punct de vedere etiologic, hepatita toxică se poate datori unor agenți chimici care acționează în condiții de noxe industriale, sau unor

Scanned with OKEN Scanner

situații accidentale. O altă categorie de agresiune de tip toxic este realizată de peptidele ciclice toxice, intoxicația cu ciuperci, în special cu *Amanita phaloides*, iar a treia categorie este reprezentată de medicamente.

Frecvența hepatitei toxice din acest punct de vedere este mult mai importantă pentru medicamente hepatotoxice.

Din punct de vedere patogenic, hepatita toxică poate fi determinată de toxicitate directă și prin hipersensibilitate.

Toxicitatea directă se caracterizează prin perioada de latență care depinde de doză, latența fiind invers proporțională cu cantitatea de toxic, perioadă care în general nu depășește însă 24—48 ore. În agresiunea toxică directă primul impact este realizat de agresionarea tubului digestiv, după care urmează icterul. Diferitele toxice care acționează direct sau indirect afectează cu predilecție anumite zone ale lobulului hepatic. Fosforul, unul dintre cele mai puternice toxice hepatice, acționează pe spațiul port, tetraclorura de carbon și cloroformul lezează zona centrolobulară; *Amanita phaloides* realizează o necroză hepatică majoră. De remarcat faptul că în agresiunea toxică există o anumită legătură între modificările digestive (primul impact), ficat și rinichi. Ca atare, regula este de a verifica leziunile pe parcursul ingestiei, de la tubul digestiv la rinichi.

Hepatotoxicitatea directă este totdeauna reproductibilă (fenomenele toxice fiind dependente doar de doză), este generală, nediscriminatorie.

Latura a doua a toxicității unor produși chimici sau medicamentoși este determinată de hipersensibilitate. Spre deosebire de toxicitatea directă, hipersensibilitatea este imprevizibilă, nu depinde de doză, fiind funcție de reactivitatea și hipersensibilitatea individuală, leziunile apărînd în orice moment de preluare a factorului toxic. Hipersensibilitatea în agresiunea toxică nu poate fi evidențiată prin metode de diagnostic imunologic, adică nu există anticorpi specifici, nefiind dovedită imunitatea limfocitară. Modificările de hipersensibilitate se manifestă prin fenomene generale, debutînd prin febră, frison, prurit, artralgii, însoțite de reacții de hiperleucocitoză și eozinofilie. Hipersensibilitatea față de medicamente, care realizează cea mai mare parte din situațiile clinice de hipersensibilitate, este asemănătoare hepatitei virale, tipul de leziune fiind tip citolitic — exemplu halotanul. A doua manifestare posibilă este de obstrucție biliară (tipul fiind clorpromazina și metiltestosteronul) și anomalii funcționale cu icter (metiltestosteronul și unele hipoglicemiante orale).

Apariția unui icter în condițiile unei hepatite posibil medicamentoase impune anumite rezerve în diagnostic. Ca atare, se cer bine evaluate fenomenele de citoliză (transaminazele, sideremia), evidențierea Ag Hb_s, modificările imunoglobulinelor și ale gammaglobulinelor. În această situație de icter medicamentos se recomandă întreruperea medicației, reversibilitatea fenomenelor avînd valoare diagnostică.

În intoxicația medicamentoasă există în principal două tipuri de leziuni — colostatice și citolitice.

Leziunile de tip citolitic sînt realizate de halotan, difenilhidantoină, alfa-metil-dopa, sulfamide, salidiuretice. Leziunile de tip colostatic sînt realizate de metiltestosteron antitiroidienele de sinteză, PAS, unele hipoglicemiante orale, clorpromazină.

În hepatita prin hipersensibilitate, luîndu-se ca model hipersensibilitatea la clorpromazină, se poate considera că doar o mică parte din bolnavi realizează o colostază intrahepatică cu icter, fenomene ce apar

Scanned with OKEN Scanner

la patru săptămîni de tratament. Modificările pot fi și anicterice, dar debutul formei icterice sau al celei anicterice este acut, febril cu artralgii, adenopatii, prurit, greţuri și vărsături. Examenele de laborator evidenţiază creşterea bilirubinei conjugate, a fosfatazei alcaline și transaminazelor, eozinofilie cu sau fără leucocitoză. Puncţia-biopsie hepatică arată infiltraţii portale monocitare și eozinofile, trombi biliari în capilarele dilatate, focare de necroză parcelară. Ca atare, în condiţiile unei agresiuni toxice directe se realizează un sindrom toxic acut, a cărui gravitate este funcţie de doză, și unde diagnosticul este mai mult sau mai puţin evident. Elementul hotărîtor îl realizează doza toxică, în condiţiile unei doze moderate obţinîndu-se o vindecare în 4—6 săptămîni. Dozele toxice importante realizează precoce sau tardiv o insuficienţă renală acută, angajînd exitusul bolnavului.

Probleme de diagnostic diferenţial ridică hepatita de hipersensibilitate, în care unul dintre elementele de diagnostic ar fi și cunoașterea luării unei substanţe sau medicament ce are capacitatea de a angaja hipersensibilitate. În această situaţie trebuie să fie lămurit faptul dacă este vorba de o hepatită virală apărută concomitent cu o priză medicamentoasă. Evoluţia în timp a fenomenelor lămureşte diagnosticul, fenomenele de hipersensibilitate dispărînd la întreruperea medicaţiei.

Bibliografie

1. Awadzki A. Z., Edwars G. A. — Amer. J. Med., 1970/48/196.
2. Becker M. D., Scheuer P. J., Baptista A. — Lancet, 1970/1/53.
3. Berg N. O., Erikson S. — New Eng. J. Med., 1972/287/1265.
4. Boxer L. A., Yokoyama M., Wiebe R. A. — Amer. J. Med., 1972/52/279.
5. Bridi G. S., Falcon P. W., Brackett N. C. — Amer. J. Med., 1972/52/267.
6. Buligescu L. — *Hepatita cronică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1979.
7. Buligescu L., Ribet A. — *Bolile ficatului, căilor biliare și pancreasului*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981.
8. Bockus H. L. — Gastroenterology, 1976.
9. Cooksley W. G., Powell L. W. — Amer. J. Dig. Dis., 1972/17/495.
10. Dudley F. J., Fox R. A., Sherlock S. — Lancet, 1971/2/1.
11. Dudley F. J. — Gut, 1973/14/360.
12. Fox R. A., Niazi S. P., Sherlock S. — Lancet, 1969/2/609.
13. Galbraith R. M., Smith M., Mackenzie R. M. — New Eng. J. Med., 1974/63/290.
14. Keush G. T., Kaplan M. M., Smith D. — Gastroenterology, 1970, 62/307.
15. Mackay I. R., Morris P. J. — Lancet, 1972/2/793.
16. Nielesen J. O., Eling P. — New Engl. J. Med., 1971/285/1157.
17. Palmer P. E., Wolfe H. J., Gherard G. J. — Gastroenterology, 1973/65/285.
18. Panusch R. S. — Gastroenterology, 1973/64/1015.
19. Rehmann O. U., Keith T. A., Gall E. A. — JAMA, 1973/224/1390.
20. Reynolds T. B., Peters R. L., Yanada S. — New Engl. J. Med., 1971/285/813.
21. Sherlock S., Wlasche V. M. — Lancet, 1970/1/1243.
22. Sherlock S. — Amer. J. Med., 1970/49/693.
23. Toh B. H. — Clin. Exp. Immunol., 1973/14/193.
24. Whelan G., Sherlock S. — Gut, 1972/13/907.
25. Walker J. G. — Lancet, 1965/1/827.

Scanned with OKEN Scanner

11.

PANCREATITA CRONICĂ

ETIOPATOGENIE

Afecţiunile inflamatorii cronice pancreatice, grupate generic sub termenul de pancreatite cronice, au rămas şi azi incomplet explicate etiopatogenic, cu o simptomatologie clinică obscură şi ambiguă, şi o explorare paraclinică costisitoare şi incomplet codificată.

Doi factori etiologici principali se confruntă în geneza pancreatitelor cronice — alcoolismul şi malnutriţia proteică.

Alcoolismul. Intervenţia alcoolului în producerea pancreatitelor cronice apare evidentă dacă se studiază incidenţa pancreatitelor comparativ cu consumul de alcool. Astfel, pancreatitele cronice au o incidenţă crescută în ţările cu consum alcoolic crescut şi alimentaţie bogată în albumine şi grăsimi: Europa centrală, S.U.A., Africa de Sud. Howard şi Johnson arată că pancreatita cronică apare la 9 ani de impregnare etilică, calcificările pancreatice şi diabetul după 15 ani, iar după 17 ani steatoreea şi după 20 de ani exitusul (Buligescu 1972).

Mecanismul prin care alcoolul determină pancreatita cronică este încă discutat şi se confruntă cel puţin trei ipoteze:

a. O primă ipoteză consideră că alcoolul este un toxic al celulei acinoase, susţinîndu-se aceeaşi perturbare metabolică ca la nivel hepatocitar — perturbarea raportului NADH/NAD. Această ipoteză este criticată pe bună dreptate, deoarece alcoolul nu se metabolizează la nivelul pancreasului, ci doar în ficat.

b. O altă ipoteză consideră că alcoolul generează un obstacol pe căile pancreatice, inducînd un spasm al sfincterului Oddi. Din această cauză se produce o hipertensiune intracanaliculară, cu refluxul sucului pancreatic intraglandular şi producerea zonelor de distrucţie glandulară.

c. A treia ipoteză consideră că este vorba de o distrucţie iniţială canaliculară, şi secundar afectarea secretorie (Nakamura K., Sarles H., Payan H. 1972).

Indiferent însă de mecanismul prin care alcoolul induce pancreatita cronică, alcoolismul rămîne principala cauză în geneza acestei afecţiuni.

Alte cauze în pancreatita cronică sînt reprezentate de afecţiunile veziculei şi canalelor biliare. Astfel, litiaza biliară ar interveni în producerea pancreatitelor cronice într-un procent de 1—25%. Mecanismul de producere ar fi în aceste situaţii legat de împiedicarea scurgerii sucului pancreatic (calculi care au migrat, stenoze de sfincter Oddi etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Pancreatita cronică apare și legată de afecțiunile inflamatorii ale căilor biliare, cauza fiind comunicările sistemului limfatic al vezicii și căilor biliare cu limfaticele capului pancreasului.

Factorii duodenali (odditele, scleroza ampulei lui Vater, tumorile, diverticulii duodenali parapapilari) angajează dezvoltarea unei pancreatite cronice tot prin factor retențional.

Pancreatitele cronice au fost raportate și în unele afecțiuni metabolice: hemacromatoză, hiperparatiroidism, hiperlipoproteinemii. În hemocromatoză, depunerea de fier în cele două sectoare glandulare — endocrin și exocrin — determină apariția diabetului zaharat și a insuficienței pancreatice exocrine. Hiperparatiroidismul determină apariția și dezvoltarea pancreatitelor cronice tot prin precipitarea intracanaliculară a proteinelor sucului pancreatic. Hiperlipoproteinele determină atît pancreatită acută cît și pancreatită cronică. Mecanismul prin care determină pancreatita cronică nu este lămurit, discutîndu-se posibilitatea apariției unor embolii grăsoase și a unei ateroscleroze vasculare pancreatice.

Alți factori ce intervin în producerea pancreatitelor cronice sînt factorii vasculari, malnutriția proteică, cît și factorii ereditari. S-au descris astfel pancreatite cronice ereditare cu transmitere autozomal dominantă, probabil în sistemul incompletei penetrații (citat P. Lehnert 1979). În afară de aceste pancreatite ereditare s-au descris și pancreatite cronice idiopatice: pancreatita cronică idiopatică senilă și pancreatita cronică idiopatică juvenilă (Amman și Sulser).

În ceea ce privește sistematizarea pancreatitelor cronice, criteriile după care se face sînt foarte diferite și nu vom face decît să prezentăm aceste clasificări fără a arăta discuțiile ce le impun.

Astfel, după criteriul clinico-evolutiv, *Buligescu L.* (1972), *Maximilian* și *Buligescu* (1980) dau următoarea clasificare:

— pancreatită cronică dureroasă progresivă;
— pancreatită cronică recurentă;
— pancreatită cronică nedureroasă;
— pancreatită cronică calcificantă.

După criteriul clinic, *Markes* și *Bank* (1974) descriu următoarele forme clinice de pancreatită cronică:

— pancreatită cronică tipul fulminant;
— pancreatită cronică tipul grav;
— pancreatită cronică tipul ușor.

Tot după criteriul clinic, *Bogert* deosebește:

— pancreatite cronice cu icter;
— pancreatite cronice dureroase anicterice;
— pancreatite cronice dispeptice;
— pancreatite cronice diabetogene.

Acestea reprezintă pancreatitele cronice primitive, Bogert descriind și o a doua grupă de pancreatite cronice, pancreatitele secundare unei litiaze biliare, ulcerului gastric sau duodenal și cirozei hepatice.

Sarles dă o sistematizare asemănătoare:

a. pancreatite cronice primitive:
— calcificate;
— fără calcificări.

b. pancreatite cronice secundare:
— prin obstacol oddian;
— prin obstacol wirsungian.

Scanned with OKEN Scanner

Bockus dă următoarea sistematizare a pancreatitelor:
— pancreatite cronice cu calcificări;
— pancreatită cronică obstructivă;
— pancreatită cronică inflamatorie (primitiv pancreatică).

ASPECT CLINIC

Simptomatologia pancreatitelor cronice este foarte diversă, dar vom sistematiza semnele de boală într-un sindrom dispeptic, semne de împrumut şi semne generale.

Sindromul dispeptic este reprezentat de inapetenţă, balonări postprandiale, greţuri, tulburări de tranzit şi steatoree.

Semnele de împrumut sînt reprezentate de durere şi icter. În ceea ce priveşte durerea, rareori îmbracă caractere clasice (sediu epigastric, surdă, continuă şi profundă, cu iradiere la stînga). Cel mai frecvent durerea este atipică, atît ca sediu şi iradiere cît şi ca intensitate, durată, moment de apariţie.

În ceea ce priveşte semnele generale, scăderea ponderală este semnul cel mai important.

Explorarea funcţională pancreatică în aceasta afecţiune nu este pe deplin codificată. Testele de explorare funcţională pot fi împărţite în teste secretorii directe şi indirecte. Dintre testele secretorii indirecte, deşi au fost multe propuse, două şi-au dovedit eficacitatea: hiperglicemia provocată pe cale orală şi determinarea steatoreei. Din testele directe, testul la secretină este folosit, dar are o tehnică laborioasă şi, practic, are încă o folosire limitată.

Alte investigaţii care s-au practicat în diagnosticul pancreatitei cronice sînt investigaţiile radiologice ale segmentelor de vecinătate ale tubului digestiv, sau investigarea radiologică a căilor biliare. Practic însă, datele furnizate presupun existenţa unor manifestări grosiere, pentru a putea fi înregistrate prin aceste tehnici, şi această explorare a fost în prezent înlocuită cu alte metode mai fine.

Dintre investigaţiile mai noi, explorarea echografică a pancreasului s-a impus atît datorită acurateţei cît şi faptului că este unica metodă de diagnostic ce permite diferenţierea pancreatitei cronice de un proces neoplazic. Pancreatita cronică realizează totdeauna o imagine densă şi reflexogenă, pe cînd cancerele se prezintă ca hipertrofii localizate în aria pancreatică, cu contururi neregulate şi ecouri în sînul masei tumorale.

Alte investigaţii ce se mai pot practica sînt: scintigrafia pancreatică, colangio-wirsungografia endoscopică, angiografia, laparoscopia, dar sînt metode rezervate mai ales cazurilor ce ridică probleme de diagnostic.

Practic, pancreatitele cronice rămîn încă necunoscute sub multiple aspecte, dar în diagnosticul lor corect considerăm că poate fi abordată următoarea secvenţă:

a. Examenul clinic complet, ce va fi continuat în cazul suspiciunii unei pancreatite cronice de:

b. Investigaţii paraclinice, care în ordinea importanţei sînt:
— clişeul abdominal pe gol;
— hiperglicemia provocată pe cale orală;
— ecografia pancreatică;

Scanned with OKEN Scanner

— explorarea funcţională pancreatică prin tubaj duodenal sub stimulare cu secretină;
— scintigrama pancreatică;
— examenul radiologic baritat al tubului digestiv.

Bibliografie

1. Baisset A. — Nouv. Presse Med., 1976/5/2171—2173.
2. Buligescu L. — *Bolile pancreasului*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1970.
3. Cabanel G., Philip E., Voge R., Gras J. P., Gilot L. — J. Med. Lyon, 1970/51/453—474.
4. Capitaine Y., De B. Motte, Gulla L., Sarles H. — Biol. Gastroenterol., Paris, 1971/3/193—195.
5. Cotton P. — Gut, 1976/17/826.
6. Doust B. D. — Gastroenterology, 1976/70/602—610.
7. Dubost C., et. col. — Gastroenterol. Clin. et Biol., 1979/3/8—9/621—631.
8. Escouerou J. — Am. J. Dig. Dis., 1978/23/173—177.
9. Escouerou J. — Gastroenterol. Clin. et Biol., 1978/2/29—37.
10. Frexinos J., Escouerou J. — Rev. Prat., 1978/28/53/4185—4199.
11. Frexinos J. — Nouv. Presse Med., 1977/6/3750—3751.
12. Husson J. M. — Rev. Prat., 1975/25/38/2963—2967.
13. Lamarque J. L. — Nouv. Presse Med., 1977/6/1363—1367.
14. Lamarque J. L., Ginestie J. F., Senac J. P. — Am. Radiol., 1972/15/697—718.
15. Leger L. — Rev. Prat., 1971/21/12/2137—2141.
16. Leger L. — Nouv. Presse Med., 1977/5/337—340.
17. Maximilian V. — *Actualităţi în medicina internă*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.
18. Nakamura K., Sarles H., Rayan H. — Gastroenterology, 1972/62/167—173.
19. Pujol J. C. — These de Medicine, Toulouse, 1976.
20. Ribet A. — Arch. Mal. App. Dig., 1972/61/541—548.
21. Ribet A. — *Precis des maladies du foie, du pancreas et des voies biliaires*, Ed. Masson, Paris, 1975.
22. Sarles H. — Gastroenterology, 1974/66/604—616.
23. Sarles H. — Gastroenterol. Clin. Biol., 1978/2/10/791—797.
24. Sarles H. — Gastroenterology, 1977/72/238—243.
25. Sarles H. — Biol. Gastroenterol., Paris, 1976/9/93—98.
26. Sarles H. — Gut, 1971/12/377—388.
27. Sarles H. — Biol. Gastroenterol, Paris, 1974/7/19—27.
28. Solomon N. — Am. J. Dig. Dis., 1974/19/253—260.
29. Weill P. — Nouv. Presse Med., 1975/4/567—570.

Scanned with OKEN Scanner

12.

DIABETUL ZAHARAT

Printre complicațiile sau bolile sinergice ale obezității se înscrie și DZ de maturitate sau stenic.

DZ este o boală de nutriție deosebit de frecventă, frecvența sa fiind în plină creștere (1,4% Tremoliere; 2,5—4% Harlmeyer; 3% Mincu).

ISTORIC

Boala este cunoscută din 1674, Thomas Willis numind-o diabet (gr. *diabetes*); constatîndu-se că urina acestor bolnavi conține zahăr, apare denumirea de *diabetus melitus* (DZ).

Dobson (1775) realizează procedeul chimic de punere în evidență a zahărului în urină.

Cl. Bernard (1847) determină apariția glicozuriei prin lezarea ventriculului IV cerebral.

Bonchardat și Lancereux au descris diabetul ca fiind de origine pancreatică, realizînd și prima sistematizare a DZ.

În 1889, Mehring și Minkowski realizează DZ experimental prin extirparea pancreasului, iar în 1893 Laguesse precizează că DZ este determinat de leziunile insulelor Langerhans.

N. C. Paulescu, la 10. 04. 1922, înainte cu opt luni de descoperirea de către Banting, Best și Collip a insulinei, brevetează descoperirea secreției insulelor Langerhans, pe care o denumește pancreină. Brevetul belgian nu a fost valorificat la timp, astfel încît descoperitorii insulinei reținuți de istorie au fost Banting și Best care, cu ajutorul chimistului Collip, au izolat secreția internă a pancreasului denumind-o *insulină*.

Inițial s-a considerat că pancreasul endocrin are două tipuri de celule:

— alfa — secretînd glucagonul, hormon hiperglicemiant, deci glicogenolitic;

— beta — secretînd insulina, hormon hipoglicemiant.

Celulele alfa (A) reprezintă aproximativ 1/5 din celulele insulare, deci cam 20%. Shibasaky arată că celulele glucagon-secretante sînt celule alfa-2, deosebite de celulele alfa-1 care secretă gastrina.

Celulele beta secretă insulina.

Scanned with OKEN Scanner

În afară de aceste celule alfa și beta mai există și celule tip III (C) care secretă *gastrina*, realizînd fenomenul patologic al tumorilor insulare ale sindromului Zollinger-Ellison.

Celulele tip IV (D), după Lenmark, produc somatostatina, inhibitor al secreției de insulină cu rol în reglarea STH, glucagon și a insulinei.

DEFINIȚIE. TERMINOLOGIE

DZ este o boală cronică de nutriție, determinată de insuficiența absolută sau relativă de insulină, care angajează perturbarea metabolismului glucidic și secundar al celui lipidic și protidic, caracterizată biologic prin hiperglicemie, glicozurie și hiperglicistie, iar clinic prin:

— poliurie;
— polidipsie;
— polifagie.

În legătură cu definiția clasică a DZ, cercetări recente au putut pune în evidență și diabet total reversibil, astfel încît s-ar putea vorbi de un diabet acut, situație însă rară.

Termenul de diabet poate fi diferit de sensul unei boli de nutriție, realizînd un simptom în unele boli endocrine, vorbindu-se de un diabet endocrin. Diabetul endocrin se întîlnește în acromegalie, boală sau sindrom Cushing, hipertiroidie și tireotoxicoză, feocromocitom.

În afară de diabetul endocrin, o formă aparte o realizează diabetul insipid — diabet fără zahăr — caracterizat prin absorbția unei cantități crescute de lichid cu eliminarea corespunzătoare de urină. Este determinat de leziuni hipofizotuberiene. Diabetul insipid poate fi considerat într-un anumit sens de asemenea endocrin, determinat de originea sa posthipofizară.

Un înțeles de asemenea aparte față de diabetul pancreatic îl are diabetul renal. Diabetul renal constă în scăderea pragului renal de eliminare datorită incapacității aparatului tubular de fosforilare și resorbție. Dozarea simultană a glucozei în sînge și urina relevă valori normale ale glicemiei însoțită de glicozurie. Elementele de diagnostic sînt constituite în primul rînd de caracterul solitar al glicozuriei, caracterul familial al îmbolnăvirilor și, de asemenea, de rezistența la insulină a glicozuriei. Prof. Pavel consideră că diabetul renal constituie un prediabet care va ajunge la DZ manifest.

ETIOPATOGENIE

DZ pancreatic, din punct de vedere patogenic dar și clinic, se poate prezenta sub două forme:

1. DZ cu ceto-acidoză sau D. juvenil, astenic, consumptiv, care evoluează la tineri;
2. DZ fără ceto-acidoză, stenic, gras, de maturitate sau al adultului.

Din punct de vedere patogenic diabetul cu denutriție azotată se caracterizează prin scăderea absolută a secreției de insulină, pe cînd diabetul de maturitate are o „scădere" relativă a cantității de insulină, condiționată de hiperfuncția sistemelor hiperglicemiante. În diabetul stenic elementul patogenic îl constituie dezechilibrul homeostatic înclinat spre hiperglicemie, astfel încît cantitatea de insulină, cel puțin inițial, este

crescută, dar ulterior, datorită suprasolicitării pancreatice, se ajunge în final la scăderea insulinemiei. În același timp forma de diabet condiționează și particularizează unele complicații care sînt specifice formei clinice de diabet.

Din punct de vedere etiologic, se admite că în majoritatea cazurilor diabetul este datorit unor factori genetici. Gunter îl considera de tip dominant, Allen Watson îl considera de tip recesiv. Demonstrarea caracterului ereditar s-a făcut prin studii matematice de probabilitate (de către Steinberg), care exprima cuantumul de transmitere exprimat în procente. Astfel se pot cita cîteva din cifrele de probabilitate față de gradul de rudenie. Cînd cei doi parturienți sînt diabetici, transmiterea este de 100%. Dacă numai unul din parteneri este diabetic probabilitatea este de 18—22%; frate sau soră diabetică: 25—35%; bunic sau bunică: 11—14%; ambii bunici diabetici: 35—37%. De menționat faptul că la gemeni poate apărea simultan. În transmiterea diabetului există și fenomenul de anticipație, situație în care DZ apare la copil înaintea apariției la părinți. În edificarea diabetului contribuie și elemente de dezechilibru ale sistemului endocrin, în care importante sînt hipofiza anterioară, tiroida și corticosuprarenalele. Menționăm faptul că diabetul poate rezulta din carența insulinică sau din hiperfuncția antehipofizară și corticosuprarenală, dar el se poate datori și intensificării ambilor factori — creșterea activității sistemelor hiperglicemiante cu o reducere a secreției de insulină.

Fapte experimentale și situații clinice dovedesc importanța constelației endocrine.

Experiențele lui Houssey arată că animalul, la care s-a făcut ablația pancreasului și a hipofizei sau a cortexului suprarenal, realizează un diabet mai puțin exprimat.

O altă intervenție a unui factor endocrin o realizează hiperfuncția corticosuprarenală în sindromul Cushing ce se însoțește de DZ, hipertiroidia însoțită de hiperglicemie. Boala Addison care survine pe un DZ diminuează gravitatea diabetului preexistent. Apariția mixedemului realizează o evoluție mai benignă.

Un factor care contribuie la edificarea DZ este obezitatea, întîlnită în 70—80% din cazuri. Relația nu este doar de ordin statistic, ci ar putea fi explicată prin realizarea unei suprasolicitări Langerhans prin aport crescut alimentar. S-ar putea ca obezitatea și diabetul să aibă tulburări neurohormonale comune.

Alt factor ce determină DZ îl constituie suferințele pancreasului, în care pe prim plan este pancreatita acută catarală sau sindromul pancreasului toxic descris de Klippel. Pavel atribuie o mare importanță acestei pancreatite în geneza DZ, acest tip de pancreatită fiind întîlnit în parotidita epidemică și HV. Unele forme de pancreatită cronică, chisturi pancreatice sau adenoame ar putea fi incriminate.

Un diagnostic aparte îl realizează hemocromatoza în care metabolismul Fe viciat realizează depozite de hemosiderină în ficat și pancreas, realizînd DZ bronzat.

Medicamentele pot realiza un DZ iatrogen. Tratamentul cu ACTH, cortizon sau cu salidiuretice relevă în general un DZ latent ca și bolile infecțioase sau șocurile traumatice sau afective ce pot releva un DZ latent sau pot duce la afirmarea simptomatică a unui DZ manifest.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburarea de bază a DZ afectează în primul rînd metabolismul glucidic. Glucidele, în procesul asimilării, realizează un moment digestiv, un moment al metabolismului intermediar și unul tisular.

Polizaharidele (amidonul din plante și glicogenul animal), dizaharidele: zaharoza (glucoză+fructoză), maltoza (2×glucoză), lactoza (galactoză+glucoză) sînt transformate de enzimele digestive în glucoză și reabsorbite printr-un proces de fosforilare, realizînd hexozofosfați. Procesul de fosforilare și absorbție depinde de integritatea mucoasei digestive, de activitatea tiroidiană, tiroxina accelerînd absorbția, și de activitatea cortico-suprarenalei (glucocorticoizi ce intervin în accelerarea resorbției glucozei).

Formarea de glicogen

Glucoza poate suferi următoarele transformări:

— utilizare imediată în țesuturi cu formare de H_2O, CO_2+4,1 cal/g;

— punerea în rezervă prin glicogenogeneză;

— transformarea și depozitarea sub formă de lipide;

— transformarea catabolților glucozei în biogeneza anumitor aminoacizi.

Transformarea glucozei în glicogen este esențială pentru realizarea echilibrului glicemic.

Glicogenul, polimer al glucozei, este depozitat în ficat și mușchi printr-un proces de glicogenogeneză.

Alături de glicogenogeneză intervine în anumite situații și un proces de glicogenogeneză realizat pe seama lipidelor neutre, a trigliceridelor și AGL. Gliconeogeneza poate rezulta și prin utilizarea aminoacizilor glicoformatori (glicocol, acid glutamic, alanină, ornitină, arginină).

Glicogenogeneza este funcție de diferența arterio-venoasă a glicemiei. În funcție de delta-glucoză se produce glicogenoliza la nivelul celulei hepatice, realizîndu-se astfel funcția glucostatică, vitală pentru economia organismului.

Glicogeneza hepatică este un proces reversibil depinzînd de nivelul glicemiei, a cărei scădere determină glicogenoliza. În raport cu variațiile glicemiei ficatul realizează funcția glucostatică, realizîndu-se procese reversibile de glicogeneză sau glicogenoliză. Glicogenogeneza musculară este un proces ireversibil comun în faza aerobă pentru travaliu muscular.

Degradarea glicogenului

Glicogenoliza, degradarea glucozei, se realizează numai datorită hexokinazei care o transformă în glucozo-1 P apoi în glucozo-6 P. Degradarea glucozo-6 P poate urma căi diferite complexe. Într-o primă fază, de anaerobioză (Embden-Meyerhoff-Parnas) se ajunge la acid lactic.

În anaerobioză, de la acidul lactic se ajunge la acidul piruvic, ce realizează a II-a etapă de aerobioză a ciclului Krebs. A II-a cale de degradare este calea pentozelor.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul insulinei

Insulina este o proteină solubilă secretată de insulele beta Langerhans, formată din 51 aminoacizi, cu proprietăţi antigenice.

Realizează modalităţi de acţiune complexe:

— scade glucoza în sînge şi lichidele extracelulare;

— inhibă aportul glucozei în sînge şi lichidul extracelular.

a. Scăderea glucozei în sînge se realizează prin mărirea permeabilităţii celulare la glucoză (excepţie celula nervoasă) şi în al doilea rînd, prin formare de acizi graşi plecînd de la glucoză.

b. Insulina inhibă aportul de glucoză la sînge şi lichidul extracelular, inhibă glicogeneza prin inhibarea neoglicogenezei şi a glicogenezei hepatice.

Reglarea secreţiei hormonale se face pe cale umorală (variaţia glicemiei, reglare lentă) şi pe calea nervului vag (reglare rapidă).

Există şi o modulare de tip hormonal formată din sistemele hiperglicemiante STH, catecolamine, glicocorticoizi, tiroxina, glucagon, efecte similare cu adrenalina.

Un rol important în sistemul de reglare a glicogenezei şi glicogenolizei, ca şi în reglarea insulinei, îl deţine sistemul adenilciclază-AMP ciclic. Sutherland şi Woiselait demonstrează că fosforilaza care iniţiază procesul de glicogenoliză este inactivă. Activarea acesteia se realizează datorită unor catecolamine sau glucagonului (primii mesageri) ce realizează primul semnal care declanşează sistemul adenil-ciclază AMP ciclic (al II-lea mesager) rezultat din transformarea ATP. Primul semnal activează adenil-ciclaza din membrana celulară care, acţionînd pe ATP, îl transformă în AMP-ciclic. AMP-ciclic este o substanţă activă, fiind al II-lea semnal cu acţiune intracelulară. AMP-ul ciclic activează fosforilazokinaza, care transformă fosforilaza inactivă în fosforilază activă, iniţiind glicogenoliza. Acumularea în exces de AMP ciclic este contrabalansată de fosfodiesterază, care îl inactivează.

Toţi factorii care activează adenilciclaza sau inhibă fosfodiesteraza vor activa glicogenoliza şi toţi factorii care stimulează fosfodiesteraza sau inhibă adenilciclaza inhibă glicogenoliza. Între factorii inhibitori ai glicogenolizei la nivelul celulei hepatice se găseşte şi insulina. Acelaşi mecanism de eliberare a insulinei este potenţat de asemenea de primul mesager beta-adrenergic şi de sistemul adenil-ciclază AMP-ciclic care la nivelul celulei beta Langerhans determină secreţia de insulină. Ca atare, sistemul AMP-ciclic la nivel hepatic duce la eliberarea glucozei, iar la nivelul celulei beta la scăderea glicemiei.

Sistemul adenil-ciclază-AMP ciclic intervine şi în procesul de lipoliză a ţesutului adipos.

Al doilea mesager, adenil-ciclaza AMPc este universal în toate celulele secretante.

Secreţia insulinei este stimulată de nivelul glicemiei — secreţia de insulină creşte cînd cresc: glicemia, unii aminoacizi (leucina, arginina), agenţi beta-adrenergici cît şi unii factori intestniali: gastrina, pancreozinina, secretina, enteroglucagonul.

Factorii stimulanţi ai secreţiei de insulină acţionează prin AMPc din celulele beta. Celulele beta sînt prevăzute cu receptori sau unităţi de recunoaştere a glucozei, iar nivelul crescut al glicemiei declanşează creşterea secreţiei de insulină. Această secreţie este potenţată de ionii de Ca şi K, fiind inhibată de Mg. De remarcat că secreţia de insulină are un

Scanned with OKEN Scanner

precursor, proinsulina, ce devine activă sub acțiunea unei proteaze. Degradarea insulinei în organism se petrece în 7—15 minute. Se face în musculatură, rinichi și la nivelul ficatului, datorită enzimei glutation-insulin-transhidrogenaza care desface punțile sulfhidrice ale moleculei de insulină.

În rezumat, secreția de insulină determină:

— hipoglicemie;
— creșterea depozitelor de glicogen;
— scăderea moleculei de AGL din sînge;
— diminuarea formării de corpi cetonici;
— creșterea coeficientului respirator, ameliorînd consumul glucidelor;
— scăderea fosfaților anorganici din sînge;
— scăderea K seric;
— scăderea aminoacidemiei;
— creșterea NADPH-ului.

De remarcat faptul că insulina poate produce anticorpi.

SIMPTOMATOLOGIE

Între cele două forme de diabet, adică între DZ cu denutriție și DZ al adultului, există simptome comune realizate de poliurie, polidipsie și polifagie și complicații care sînt modulate în funcție de forma diabetului, astfel încît se pot particulariza complicații ale diabetului juvenil, complicații ale diabetului de maturitate și complicații comune.

Complicațiile diabetului sînt sugestive pentru boală, avînd rol revelator prin localizare, dar mai ales prin rezistență terapeutică.

Simptomele comune ale DZ sînt constituite din poliurie determinată de cuantumul de glucoză care realizează o diureză osmotică. Se realizează o deshidratare extracelulară care determină polidipsia.

Polifagia, foamea de glucoză, rezultă dintr-un mecanism încă neelucidat.

CLASIFICARE

Himsworth (1936) deosebește un diabet insulino-dependent și unul insulino-independent.

Lancereux descrie un diabet slab și unul gras.

O.M.S. diferențiază un diabet primar (ereditar, idiopatic, genetic, esențial) și unul secundar.

Diabetul primar evoluează în 4 stadii: potențial, latent, chimic și clinic manifest.

Diabetul secundar:

— Pancreatic: — pancreatite acute, cronice;
— pancreatectomii;
— hemocromatoză;
— infecții virale pancreatotrope (hepatita virală, parotidita epidemică).

Scanned with OKEN Scanner

— Endocrin: — acromegalie (exces de STH);
— sindrom sau boala Cushing (exces de cortizon sau/şi ACTH);
— feocromocitom (exces de catecolamine);
— hipertiroidism (exces de tiroxină);

— Iatrogen: — corticoizi, salidiuretice.

O.M.S., în 1965, defineşte:

— diabetul juvenil, între 0—14 ani;
— diabetul adultului tînăr, între 15—28 ani;
— diabetul adultului, între 24—64 ani;
— diabetul la bătrîni, peste 65 ani.

Tot O.M.S., după evoluţie, diferenţiază:

— diabet juvenil — orice diabet, indiferent de vîrstă, insulino-dependent şi cu tendinţă la ceto-acidoză;
— diabet instabil — diabetul cu tendinţă la hipo- şi hiperglicemie, greu de tratat;
— diabet insulino-rezistent — diabetul ce necesită cantităţi mai mari de 200 u insulină/zi.

Însă clasificarea ce păstrează utilitate terapeutică este cea a lui *Himsworth*, din 1936, ce deosebeşte:

— diabetul insulinodependent, unde se încadrează majoritatea cazurilor cu cetoacidoză;

— diabetul insulinoindependent — în majoritatea cazurilor un diabet al adultului.

În funcţie de toleranţă, toleranţa scăzută la un diabet al adultului fără cetoacidoză, toleranţa mică impune insulino-dependenţa.

Diabetul primar

Diabetul primar poate fi:

— potenţial;
— latent;
— chimic;
— clinic manifest.

Diabetul zaharat primar potenţial

Se consideră ca avînd diabet zaharat potenţial orice individ care prezintă:

— obezitate de tip android;

— are în arborele genealogic o rudă directă cu diabet dar şi parturiente cu feţi giganţi (greutate la naştere mai mare de 4 500 g).

Diabetul zaharat primar latent

Diabet latent se relevă prin testul de toleranţă la glucoză şi cortizon, testul Conn, sau prin testul cu tolbutamid intravenos.

Diabetul latent poate fi relevat şi cu ocazia unui tratament cortizonic sau salidiuretic, sau declanşat de o complicaţie a bolii sau prin stress.

Scanned with OKEN Scanner

Diabetul zaharat primar chimic

Diabetul chimic realizează situaţia în care lipsesc atît semnele clinice cît şi hiperglicemia, elementele orientative fiind reprezentate de însumarea unor factori de risc diabetogen. Ca atare, diabetul chimic se diagnosticheazǎ doar prin proba HGP sau a dublei încasări de glucoză Haman Hirschman sau Straube-Traugott.

Glicemia normală are valoarea de 0,80—1,20 g‰; criteriul de confirmare sau infirmare a diabetului este determinat de valoarea glicemiei „à jeun". Nu totdeauna valoarea glicemiei „à jeun" certifică lipsa DZ. La un individ normal, glicemia are uşoare creşteri postprandiale; în condiţiile unui DZ se notează o valoare superioară normalului şi mai ales o creştere evidentă postalimentar. În urină glucoza trece integral în filtratul glomerular şi este fosforilată în tubi, avînd o resorbţie totală atunci cînd cantitatea glucozei din sînge nu depăşeşte pragul de eliminare de 1,80 g‰. În condiţiile DZ şi ale depăşirii pragului de eliminare, glucoza nu mai poate fi resorbită prin incapacitatea tubilor de a o fosforila. Clinic apare poliuria şi chimic glicozuria. Este de remarcat că între glicemie şi glicozurie nu este o funcţie liniară. Glicozuria este condiţionată de calitatea filtratului glomerular, funcţie de vîrstă (creşterea pragului în raport cu vîrsta), presiune arterială şi mai ales leziuni glomerulare care reduc filtratul glomerular. În cadrul posibilităţilor de diagnostic al DZ, necesitatea unei certitudini de diagnostic se realizează prin proba HGP, proba dublei încărcări Haman Hirschman, Straub-Traugott, proba de provocare cu cortizon, proba la tolbutamid.

Testul glicemiei provocate se face (după FDA) prin ingestia a 30 g glucoză/m² suprafaţa corporală sau o cantitate de 50—100 g glucoză în 250 ml ceai. Normal, testul este negativ dacă la o oră glicemia nu depăşeşte 1,5 g‰ şi dacă revine la normal în timpul de 1,5 ore. Testul este pozitiv dacă glicemia la o oră se menţine sau depăşeşte 1,8 g‰, iar după 2 ore 1,5 g‰. Testul este de asemenea pozitiv dacă suma glicemiilor la o oră şi la 2 ore depăşeşte 3 g‰ (indicele Cretzfield).

O.M.S. consideră glicemia normală, la 2 ore de la ingestia a 100 g glucoză, la valoarea de 1—1,2 g‰. O glicemie la 2 ore de peste 1,3 înseamnă DZ.

Testul Straub-Traugott constă în administrarea de 50 g glucoză în două prize la un interval de 30 minute, urmărindu-se glicemia din 30 în 30 de minute timp de două ore, paralel cu glicozuria. Normal, prima doză de glucoză realizează, printr-un reflex cu punct de plecare în lumenul intestinal, un proces de glicoliză hepatică. Dovada faptului că este un proces reflex a fost realizată prin aceea că creşterea imediată a glicemiei nu poate fi echilibrată prin administrarea de insulină, în schimb, hiperglicemia poate fi blocată prin denervarea hepatică, fapt demonstrativ pentru releul reflex al glicolizei de origine hepatică.

A doua priză de glucoză beneficiază de reglarea umorală, astfel încît intervine secreţia de insulină. La normal, în proba dublei încărcări, după creşterea iniţială, a doua variaţie a glicemiei trebuie să fie jumătate din cantitatea glicemiei la prima probă. În condiţii patologice curbele se echilibrează, sau curba a doua este mai înaltă ca prima.

Diagnosticul realizat prin aceste probe de provocare, în condiţiile glicemiei normale „à jeun", caracterizează diabetul chimic.

Scanned with OKEN Scanner

Diabetul latent presupune realizarea unei excitații mai puternice a pancreasului pentru studierea performanței insulare. Normal, între acizii grași și glucoză există o competiție metabolică în ceea ce privește prelucrarea membranară, unele țesuturi (miocard, mușchi) utilizînd preferențial lipidele pentru consumul energetic. Captarea la nivel celular a AGL împiedică pătrunderea glucozei. Mobilizarea AGL se întîlnește în secreție în exces de STH sau cortizon ca și în descărcările catecolaminice. Blocarea metabolismului glucidic prin AGL duce la un exces de glucoză în sînge, care stimulează încă și mai mult pancreasul. Ca atare, în proba asociată de glucoză și cortizon se realizează o dublă excitație prin glucoză asociată, dar și prin cortizon, care crește performanța pancreasului la normal. Tehnica probei constă în administrarea a 50 mg acetat de cortizon sau 100 mg prednison, cu 8 ore înainte și două ore după încărcarea bolnavului cu glucoză.

6 ore prednison	HGP	2 ore prednison

Glucoza se administrează în doză de 50 mg în 250 ml apă. Depășirea valorilor glicemice obținute prin testul HGP cu 30 mg este patologică.

Testul Unger Madison, testul tolbutamid intravenos. Tolbutamidul, sulfamida insulino-secretantă, în doză de 1 g intravenos realizează (prin mobilizarea insulinei) scăderea glicemiei cu 20% din valoarea inițială la 30 minute de la administrare. Testul arată astfel că pancreasul are suficiente rezerve funcționale.

Din punct de vedere al toleranței, se poate clasifica DZ în:
— DZ cu toleranță nulă;
— DZ cu toleranță pozitivă;
— DZ cu toleranță negativă.

DZ cu toleranță pozitivă se poate estima apreciindu-se apariția sau dispariția glicozuriei în funcție de cantitatea de glucide administrate. Deci, DZ cu toleranță pozitivă este diabetul fără denutriție azotată, adică al adultului care, în raport cu toleranța dar și cu activitatea individului, poate fi:
— insulino-independent;
— insulino-dependent.

DZ cu toleranță zero este forma de diabet în care dieta fără glucide duce la suprimarea glicozuriei.

DZ cu toleranță negativă este acea formă de diabet în care, cu toată absența alimentației glucidice, DZ se decompensează apărînd corpi cetonici în urină.

Testul de toleranță la hidrocarbonate are ca indicații estimarea posibilităților terapeutice dietetice, prin regim dietetic sau cu ajutorul sulfamidelor hipoglicemiante sau guanetidinei.

Testul de toleranță poate fi executat prin două procedee:
— fie plecînd de la un regim fără glucide la care se adaugă treptat cantități progresive de glucoză, constatîndu-se cînd apare glicozuria;
— fie administrarea unei doze cunoscute de glucide, aproximativ 300—400 g, sustrăgîndu-se treptat cantități fixe de glucide pînă la dispariția glicozuriei.

Prima metodă are inconvenientul de a putea face posibilă cetonuria.

Scanned with OKEN Scanner

Complicațiile DZ sînt în funcție de forma clinică, în care important este a considera forma de diabet ceto-acidozic și DZ fără ceto-acidoză. Complicația majoră comună ambelor forme o constituie *coma ceto-acidozică* proprie DZ cu denutriție azotată, dar posibilă și în forma de DZ al adultului. În diabetul de maturitate, decompensarea ceto-acidozică necesită anumite condiții care constau în:

— inaniție;

— complicații infecțioase, complicații endocrine (hipertiroidie) sau complicații de tip inflamator la nivelul rinichiului (pielonefrite);

— stări de stress;

— intervenții chirurgicale;

— alcoolism.

Altă complicație a DZ cu denutriție azotată o constituie TBC pulmonar. DZ de maturitate este expus și el ceto-acidozei în condiții de inaniție, traumatisme, intervenții chirurgicale. Obișnuit, comele diabetului de maturitate sînt:

— coma hiperosmolară;

— coma lactacidemică;

— coma Wigierko.

Comele menționate apar la bătrîni, contribuind la edificarea unor tulburări de reglare centrală datorită aterosclerozei.

Coma lactacidemică — rezultă din incapacitatea metabolică de a se trece de la metabolismul anaerob la cel aerob al glucozei. Glucoza, neputînd fi preluată pe ciclul Krebs, se blochează la nivelul acidului lactic care determină acidoza. Glicemia este ridicată, între 4—8 g‰, sfîrșitul comei fiind marcat de colaps.

A treia comă, *Wigierko,* este marcată de anorexie, vărsături, somnolență sau insomnie și depresie psihică, bolnavul avînd polipnee, hipotonie, pupile miotice și hipotensiune, glicemia sub 4 g% fără deshidratare și fără acidoză. Se presupune că ar fi determinată de alterări hipotalamice ducînd la exitus în 24—48 ore.

Coma hiperosmolară — este coma fără acidoză; evoluează la bătrîni realizînd tulburări hidroelectrolitice. Simptomele constau în deshidratarea masivă intra- și extracelulară, evidentă la nivelul axilei, pielii, cavității orale, la toate mucoasele observîndu-se procesul de deshidratare.

Bolnavii au convulsii și contracturi, hipotonia globilor oculari, nistagmus. Respirația este hiperpneică dar, ca și în celelalte come, poate fi de tip Chayne-Stokes. În coma hiperosmolară se găsește cea mai ridicată glicemie, 10—20 g‰, însoțită de cea mai mare osmolaritate; glucoza blocînd celulele, nu se ajunge niciodată la acidoză. Coma hiperosmolară poate fi tratată avînd un prognostic mai benign ca celelalte come ale adultului, tratamentul constînd în perfuzii de soluții hipotone în care se administrează hemisuccinat de hidrocortizon. Doza de insulină administrată este de 200—400 u.i. concomitent cu antibiotice care previn sau tratează complicațiile infecțioase totdeauna posibile.

Coma ceto-acidozică — realizează trei momente importante din punct de vedere terapeutic:

— primul moment este cel al insuficienței circulatorii, colaps urmat de oligo-anurie;

— al doilea moment este acidoza;

Scanned with OKEN Scanner

— al treilea moment îl constituie deperdițiile electrolitice, în special de potasiu.

Primul moment se realizează datorită diminuării insulinei, ceea ce determină acumularea de glucoză în spațiul extracelular, datorită incapacității celulare de utilizare a glucozei. Se realizează o hipertonie cu deshidratare extracelulară, fapt ce angajează o diureză osmotică forțată de glicozurie.

Diureza forțată angajează o deperdiție de apă și electroliți ce determină colapsul circulator apoi oligurie și anurie.

Concomitent se realizează al doilea moment în care diminuarea glucozei intracelulare forțează consumul lipidic (punct comun energetic — gliconeogeneza), crește acetatul activ care nu mai poate fi degradat în ciclul Krebs ajungîndu-se la corpi cetonici (ac. beta-hidroxibutiric, acidul aceto-acetic și acetona). Sistemul tampon dicarbonat de Na/acid carbonic este depășit prin scăderea bazelor fixe. Rezerva alcalină scade pentru păstrarea pH-ului. Elementul compensator este hiperpneea pentru eliminarea de CO_2 și echilibrarea sistemului tampon dicarbonat acid carbonic. Rezerva de dicarbonat scade și mai mult, neputînd fi echilibrată prin eliminarea CO_2. Se realizează acidoza metabolică cu decompensare la un prag de 15 vol CO_2%.

Al treilea moment este deperdiția electroliților în care important este K, important mai ales pentru funcția cardiacă și care se elimină prin rinichi. Concomitent există o hiponatriemie ce sumează fenomenelor de colaps. Important este ca în condițiile hidratării bolnavului, mai ales la reluarea diurezei, să nu se forțeze mai mult eliminarea de potasiu, care ar putea duce la un grav accident cardiac cu exitus. Ca atare, perfuziile trebuie să aibă o cantitate de potasiu capabil să protejeze funcția cardiacă.

Prognosticul și evoluția comei ceto-acidozice depind de:

— vîrsta bolnavului, mai grav după 40 ani;

— profunzimea și durata comei;

— gradul scăderii tensionale, mai grav în colaps total sau anurie;

— complicațiile asociate: infecții grave sau leziuni renale, glomeruloscleroza, situații în care se realizează come mixte (ex. diabetică+uremică);

— markerul de gravitate reprezentat de glicemie peste 6 g‰ și scăderea rezervei alcaline sub 11 vol. CO_2, situații deosebit de grave, aproape ireversibile.

Exitusul bolnavilor este datorit insuficienței circulatorii periferice sau insuficienței renale acute sau cronice.

Dacă forma de DZ cu cetoacidoză are drept complicație majoră coma cetoacidozică, complicațiile frecvente în DZ fără cetoacidoză sînt realizate de glomeruloscleroza Kiemmelitiel Wilson, cu evoluție către insuficiență renală cronică, și arterita diabetică cu evoluție către gangrenă. În afara acestor complicații particulare celor două forme de diabet, pot fi dezvoltate complicații la nivelul tuturor organelor datorită impregnației hiperglicistice care diminuează posibilitatea sistemelor imunocompetente de protecție, mai ales pentru procesele supurative care, prin întindere, durata și rezistența la tratament, constituie indici indirecți de diagnostic pentru DZ. Astfel sînt posibile toate complicațiile la nivelul tegumentelor, de tip septic sau alergic-infecțios, complicații pulmonare, oculare, nervoase, renale și genitale, digestive.

Scanned with OKEN Scanner

Complicațiile cutanate constau în prurit, infecții cutanate, furuncule, epidermofiții, xantome diabetice (pleoape, umeri, antebraț), xantodermie palmo-plantară prin alterarea metabolismului carotenului, necrobioza lipoidică observată ca noduli cu centrul atrofic care se întind spre periferie pe gambe, lipodistrofie insulinică la care se adaugă diferite leziuni, eczeme, piodermită etc.

Complicațiile oculare sînt redutabile și destul de frecvente. Patogenia lor nu este bine explicată. Se observă în DZ benign relativ bine echilibrat și e posibil ca hipofiza anterioară să joace un rol important în geneza anevrismelor capilare ale retinei.

A. Modificările retinei constau în:

1. retinita hemoragică bilaterală, care interesează regiunea perimaculară. La individul tînăr produce „un nisip hemoragic" sau sînt distribuite în formă de flacără paralel cu vasul. La individul în vîrstă se deosebește greu de retinita hipertensivă. Apar tulburări vizuale depinzînd de leziunile maculare pînă se ajunge la atrofie oculară;

2. retinita exsudativă poate apărea de la început sau poate urma unei hemoragii. Se prezintă ca plaje, flocoane neconfluente;

3. retinita proliferativă se caracterizează prin organizarea exsudatelor și hemoragiilor cu vase de neoformație.

B. Modificările cristalinului: cataracta diabetică adevărată, rară la tineri. Poate regresa sub tratamentul diabetului, cu toate că realizează o opacitate omogenă a cristalinului și cataracta senilă.

C. Alte tulburări oculare: tulburări de refracție cu apariția bruscă a miopiei sau hipermetropiei ce regresează sub tratament.

Se constată predispoziție la infecții, orgelet, uveite, conjunctivite, hemoragii în corpul vitros care se resorb. Mai pot apărea nevrita optică, rară, și lipemia retiniană prin încărcare sanguină cu lipide.

Complicații pulmonare. Tbc pulmonară este relativ frecventă la DZ cu denutriție azotată: diabetul agravează tbc, iar tbc diabetul. Importantă este echilibrarea DZ. În condițiile unei alimentații suficiente care să nu ducă niciodată la scădere ponderală a bolnavului importantă este menținerea rației calorice la tbc diabetic.

Formele clinice sub care se manifestă tbc asociată DZ realizează o evoluție ulcero-cazeoasă cronică, care formează primul plan al decompensării unui DZ cu denutriție azotată.

Complicațiile nervoase sînt reprezentate de neuropatiile diabetice.

DZ realizează leziuni neuropatice centrale la care contribuie și ateroscleroza, precipitîndu-se paralizii tranzitorii sau definitive (hemiplegii, paraplegii). Mai frecvente însă sînt neuropatiile periferice — nevrita diabetică. În forma senzitivă există dureri continue sau paroxistice, parestezii localizate într-un teritoriu definit, nevralgii brahiale, intercostale, de trigemen sau de sciatic, uneori bilaterale, cu alterarea sensibilității profunde superficiale.

Neuropatia se poate exprima și prin alterarea motricității prin paralizii de crural, median, cubital, sau într-o formă mixtă senzitivă-motorie. Abolirea reflexelor osteotendinoase rotulian și achilian este frecventă. DZ angajează și tulburări ale sistemului de relație, manifestate prin tahicardie ortostatică și hipotensiune, tulburări ale sudației, alternări ale diareei cu constipație, însoțite de modificări oculare, reacție lentă pupilară la lumină, anizocorie, mioză.

Scanned with OKEN Scanner

Complicații renale. Infecția căilor urinare este o altă complicație a DZ pe cale ascendentă, de la cistite, pielite, pielonefrite. În anumite condiții de rezistență scăzută și infecție masivă se poate realiza o formă acută de pielonefrită care evoluează către o complicație gravă, papilită renală necrozantă de evoluție fatală, necroza ascendentă a parenchimului renal.

Altă complicație este glomeruloscleroza K—W, care constă într-o modificare nodular-degenerativă cu apariția de mase hialine în centrul glomerulului, realizînd obstrucții capilare și dislocări ale acestora, sau/și într-o formă nodulară și difuză, forma difuză realizînd o hialinoză neomogenă a pereților vasculari. Este patognomonică pentru DZ și în raport cu gradul de alterare a structurilor glomerulare, funcție de compensarea sau necompensarea DZ. Simptomele glomerulosclerozei K—W se caracterizează prin hipertensiune arterială cu creșterea ureei sanguine. Elementul caracteristic rezidă din faptul că glicozuria este minimă în raport cu glicemia, datorită scăderii filtratului glomerular.

În examenul de urină apar albuminurie, hematurie microscopică și cilindri.

La examenul FO se observă retinită diabetică, adeseori avansată, pe parcursul evoluției notîndu-se apariția edemelor, creșterea TA și a ureei.

Boala se poate exprima ca un veritabil sindrom nevrotic sau ca o IRC progresivă. Complicațiile se însoțesc mai rar de acidoză. Prognosticul bolii este de pînă la 5 ani.

Complicațiile hepatice. Apar mai frecvent la copii cu DZ grav și instabil, tratat mult timp cu insulină, caracterizat de hepatomegalie (steatoză) și dezvoltare staturală deficitară.

A fost descris sindromul Mauriac caracterizat de:

— hepatomegalie masivă, indoloră, moale;
— obezitate de tip cushingoid;
— nanism;
— deficit genetic.

Al doilea sindrom analog este sindromul Nobecourt care asociază:

— talie mică;
— slăbire importantă;
— hepatomegalie.

La adult relația dintre diabet și hepatopatia diabetului cuprinde două aspecte:

— diabet-hepatopatie secundară;
— hepatopatie care precede apariția diabetului zaharat.

Hepatopatia secundară DZ constă în steatoza hepatică, în general bine tolerată, cu vacuole de tip mic și mijlociu, cu formarea de chisturi adipoase în ficat.

În relația diabet-hepatită postvirală, problemele depind de tipul de hepatită persistentă sau agresivă și mai ales de modul de viață și de regim al bolnavului. Și într-un caz și în celălalt alcoolul este factor agravant, evoluția depinzînd doar de starea ficatului.

Complicațiile cardio-vasculare sînt frecvente și redutabile. Apar mai ales între 50—70 ani, fiind în raport cu durata DZ.

Angiopatia diabetică constă dintr-o proliferare endotelială, epiteliul proliferat fiind protejat de fibrele compuse din mucopolizaharide PAS+. Această modificare endotelială apare chiar înainte de manifestarea DZ. Complicațiile cardio-vasculare asociate DZ sînt HTA obișnuit moderată stabilă, dezvoltarea unei cardiopatii ischemice mai frecventă fără sindrom

Scanned with OKEN Scanner

anginos, care se vede cu frecvența egală la ambele sexe. Infarctul de miocard este mult mai frecvent la diabetici ca la nediabetici, realizînd și insuficiență cardiacă secundară cardiopatiei ischemice asociate.

Angiopatia diabetică periferică apare obișnuit după 60 de ani, după minimum 10 ani de evoluție a DZ. Este periferică, nealterînd vasul principal, determinînd gangrena ce se propagă de la degete spre tars și metatars. În patogenia ei, un rol important revine micozelor plantare. De obicei, în condițiile unui DZ necompensat sau rău compensat se ajunge la gangrenă.

Complicațiile cerebrale, trombo-emboliile și hemoragiile sînt mai frecvente la diabetici decît la grupul populației de aceeași vîrstă.

STĂRILE HIPOGLICEMICE

În general considerăm sindrom hipoglicemic scăderea glicemiei sub cifrele admise normale, raportate la metoda de dozare, scădere ce angajează concomitent și o simptomatologie clinică.

Clasificarea hipoglicemiilor cuprinde:

— hipoglicemii fiziologice;

— hipoglicemii condiționate endogen sau exogen.

Hipoglicemiile fiziologice se realizează la indivizii vagotonici după o ingestie mai importantă de hidrați de carbon, la sportivi după efort fizic important și de scurtă durată, la femei în lactație și uneori în perioada menstruală.

Hipoglicemiile exogene sînt toxice și terapeutice.

Toxice — în intoxicații cu morfină, stricnină, ergotamină ca și în intoxicația cu fosfor, sulf, clor, sulfamide în general și în special cele hipoglicemiante, insulină.

Hipoglicemiile endogene se întîlnesc în denutriție și cașexie, insuficiență hepatică (sindromul hepatopriv), în ulcerul gastric și duodenal, în ulcerul penetrant, în rezecțiile gastrice ca și în boala stomacului operat, ca sindrom postprandial tardiv; stările de migrenă cu hipovagotonie realizează în perioadele de criză stări hipoglicemice, unele encefalite se însoțesc de scăderi ale glucozei sanguine.

În etiologia hipoglicemiei se implică hiperinsulinismul, ce poate fi:

— organic;

— funcțional;

— terapeutic.

Hiperinsulinismul organic:

— adenom unic multiplu al insulelor Langerhans;

— hiperplazie difuză Langerhans;

— cancer Langerhans (de cap și coadă) la adulții de vîrstă medie;

— hipofuncție antihipofizară;

— sindrom adipozogenital;

— hipofuncția cortexului suprarenal — Addison;

— leziuni hepatice;

— sarcom retroperitoneal ce secretă o substanță sau care consumă glucoza.

Hiperinsulinismul funcțional:

— hipoglicemie reactivă după anxietate și oboseală, consum bogat de glucide;

— hipoglicemie alimentară prin resorbție rapidă — rezecție gastrică;

Scanned with OKEN Scanner

— hipoglicemie secundară efortului violent;
— alăptare;
— diabet renal;
— hipoglicemie de foame.

Hiperinsulinism terapeutic:

— DZ după insulina ordinară la 1—2 h, după cea retard 10—12 ore, precedată de cefalee;

— după antidiabetice orale care realizează o hipoglicemie de diagnostic dificil.

În afară DZ cure de îngrăşare, vărsături incoercibile, cura Sackel.

Coma hipoglicemică

Simptomele apar cînd glicemia scade sub 50 mg%. În formele benigne se manifestă prin anxietate, foame, tahicardie, palpitaţii, tremurături, tulburări vasomotorii la care în formele grave se adaugă greţuri, diplopie, contracţii musculare care pot fi asemănate cu crizele de petit mal, tulburări psihice, nistagmus, afazie, pierderea cunoştinţei, convulsii ca în epilepsie, sincopă, comă cu hipotermie, sudoraţii, reflexe hiperkinetice, hipertonie, mioclonii, Babinski pozitiv.

Diagnosticul diferenţial cel mai important practic este cel dintre coma hipoglicemică şi coma ceto-acidozică. Realizînd o paralelă între coma cetoacidozică şi cea hipoglicemică, se remarcă faptul că coma cetoacidozică este însoţită de o stare prodromală caracterizată prin inhibiţia stării de foame, sete, adinamie şi somnolenţă. Devin evidente simptomele de deshidratare, bolnavul fiind obnubilat, se instalează coma de tip hiperton cu abolirea reflexelor.

Coma hipoglicemică se produce la 1—2 ore după insulina ordinară (cristalină) şi la 10—12 ore după insulina retard. Conştiinţa bolnavului prezintă alternanţe, cu stări de iritabilitate, mioclonii, incoordonare motorie, convulsii, aspect net deosebit de coma liniştită cetoacidozică, fără mioclonii şi convulsii.

Examenul tegumentelor arată în coma cetoacidozică o piele uscată, deshidratată, cu dispariţia sudoraţiei axilare, net diferită de pielea umedă a comei hipoglicemice.

Globii oculari în coma cetoacidozică sînt hipotoni, iar în coma hipoglicemică hipertoni.

În coma cetoacidozică bolnavul are respiraţie Kussmaul, absentă în cea hipoglicemică. Nu se produc vărsături în coma hipoglicemică, spre deosebire de vărsăturile din coma cetoacidozică. În perioada de iritaţie, bolnavul în coma hipoglicemică are senzaţia imperioasă de foame.

Tensiunea arterială din coma cetoacidozică este coborîtă pînă la colaps, iar în coma hipoglicemică normală sau crescută.

Coma cetoacidozică prezintă hipotonie musculară, abolire de reflexe, Babinski negativ; coma hipoglicemică este însoţită de hipertonie musculară, hiperreflexie, Babinski pozitiv.

Examenul de urină în coma hipoglicemică evidenţiază absenţa glucozei şi a corpilor cetonici prezenţi în cealaltă comă.

În situaţiile în care în mod practic şi în urgenţă nu se poate face diferenţa dintre coma cetoacidozică şi hipoglicemică tratamentul se

Scanned with OKEN Scanner

poate începe prin administrarea de 40 cc de glucoză 33%, în care caz se elimină posibilitatea comei hipoglicemice dacă bolnavul își revine, în celălalt tip de comă neprejudecîndu-se cu nimic tratamentul cetoacidozei.

Bibliografie

1. Băltescu V. P. — Med. internă, București, 1971/23/643.
2. Barta L. — Diabetologia, 1970/6/6/619.
3. Chartier M. G. M. France, 1971/78/13.
4. Delaney J. J. — Amer. J. Obs. Gynecol., 1970/106/550.
5. Drayer N. — Arch. Dis. Child. 1974/49/616.
6. Fajans S., Arbor A. — Diabetes, 1972/21/suppl. 2/678.
7. Grosu M., Argintaru A., Vasu I. — Pediatrie, București, 1966/15/5/409.
8. Leroy I., May I., Codaccioni K. — J. Gynec. et biol Rep., 1974/3/813.
9. Mincu, I. — *Boli de metabolism și nutriție*, Ed. didactică și pedagogică, București, 1969.
10. Mincu I. — *Diabetul zaharat*, Ed. Medicală, București, 1977.
11. Mincu I. — *Tratat de dietetică*, Ed. Medicală, București, 1974.
12. Mincu I., și col. — Med. Internă, București, 1971/23/411.
13. Mincu I., și col. — Rev. Int. Hepat., 1968/18/8/987.

Scanned with OKEN Scanner

13.

GUTA (HIPERURICEMIA)

GENERALTĂȚI. ETIOLOGIE

Definiție: Hiperuricemia este o afecțiune metabolică caracterizată biochimic prin tulburări în metabolismul acidului uric (dispurinie), afecțiune manifestată anatomic prin precipitări de urați în țesutul conjunctiv și articulații, manifestîndu-se clinic prin crize dureroase intermitente.

Incidența: Afecțiune familială evoluînd pe un anumit tip constituțional, este mai frecventă la bărbați (9 : 1), după pubertate, dar mai ales la adulți; la femei incidență rară, după menopauză.

Etiologie: Tulburarea fundamentală a bolii este excesul sau sinteza excesivă a acidului uric, prin creșterea cantității de proteine ingerate (gută exogenă), sau prin distrucția nucleoproteinelor endogene (guta endogenă). Din punct de vedere etiologic se pot diferenția uneori o gută primară, de cauză endogenă și exogenă, și o gută secundară.

Guta primară endogenă se caracterizează prin:

a) creșterea uricogenezei prin hiperproducție de acid uric (etilism, hemopatii). O numim primară pentru că elementele inductante nu au o importanță constantă.

b) biosinteza exagerată a purinelor prin:

— *factori genetici* (constituțional);

— *enzimopatie:* deficit de hipoxantin guanil-fosforibozil transferază (HGPT) ce realizează o creștere a sintezei purinelor cu determinarea hiperuricemiei. Acest tip de hiperuricemie poate determina la copil sindrom Lesch-Nyhan (se asociază encefalopatia), iar la adulți sindromul Seegmiller (se asociază tulburările neurologice);

— *hiperuricemie „de novo"* în consum de alcool, glicogenoze hepatice tip 1 (Boala von Gierke) cu deficit de G.6-P-ază.

Guta primară de cauză exogenă evoluează ca boală sinergică cu obezitatea, hipertensiunea, cardiopatiile aterosclerotice degenerative.

Hiperuricemiile secundare:

a) *prin organopatie* cu distrucție sporită nucleoproteică, ca în policitemie, leucemie, toxemia gravidică, cetoză diabetică, insuficiență renală cronică (deficit de excreție a uraților);

b) *prin hiperuricemie secundară iatrogenă* în cursul tratamentului cu l-dopa, etambutol, testosteron, extract de hipofiză posterioară.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe argumente clinice, biochimice și radiologice.

Diagnostic clinic

Clinic, diagnosticul presupune momentul crizei acute și situația gutei cronice.

Guta articulară acută se caracterizează prin artrită inflamatorie acută metatarso-falangiană a degetului mare, precedată de tulburări digestive, venoase și urinare, necaracteristice. Caracteristică este însă apariția nocturnă a accesului cu durere progresivă atroce ce dispare în cursul nopții pentru a apărea în nopțile următoare.

Obiectiv — semne inflamatorii (roșeață, căldură) ce apar după instalarea durerii. Tumefacția articulară se însoțește de aspectul de piele subțire, netedă, echimotică, sugerînd supurația, cu care se poate confunda datorită febrei și VSH-ului crescut.

În afara formei clasice trebuie considerate și alte localizări, uneori poliarticulare, manifestări pseudo-flegmonoase sau hidrartroză la nivelul genunchiului.

Guta cronică poate îmbrăca forma preponderent deformată prin *tofi*, forma *osteoarticulară* și guta *abarticulară*. În general, guta cronică este poliarticulară, sugerînd reumatismul cronic inflamator.

Caracteristică este prezența tofilor (precipitate de urat de sodiu localizați în cartilaje și în derm). Tofii sînt erozivi și determină fistule ale dermului sau fistule în articulații. Într-o formă clinică, tofii pot fi manifestarea principală, apărînd evident la mîini și la picioare.

Guta cronică osteoarticulară reprezintă o sudare între articulații și tofi, dînd deformații ale picioarelor, mîinilor, în general ale articulațiilor mari.

Se mai descrie o formă articulară cu localizări în tendoane și seroase și cu leziuni viscerale. Acestea sînt considerate complicații ale bolii.

Diagnostic biochimic

Din punct de vedere biochimic se observă hiperuricemie asociată cu hiperbeta- și gammaglobulinemie și creșterea VSH-ului. Uricemia normală este 25—50 mg‰, iar eliminarea zilnică este de 300—500 mg în 24 ore. Dozarea acidului uric este examen obligatoriu în contextul simptomatologiei clinice amintite, și creșteri chiar moderate constituie argumente în diagnostic. Creșterile observate ajung la 55—90 mg‰, însă sînt inconstante. VSH-ul este modificat numai în accesul de gută.

Diagnostic radiologic

Semne radiologice: imagini de osteoliză care constau în eroziuni marginale ale corticalei, sau profunde, prin evoluția unui tof intraosos care a erodatcorticala. De asemenea, un alt aspect de osteoliză îl constituie

Scanned with OKEN Scanner

imaginile de claritățî rotunjite, corespunzînd tofilor intraososi. Microgeodele clare epifizare sînt cele mai tipice.

Mai puțin semnificativă este prezența osteofitelor pinteni — excrescențe osoase ce realizează aspect „în flacără" dînd aspect dantelat conturului osos. Leziunile avansate duc la alterări ale interliniului articular cu anchiloză progresivă.

Diagnosticul diferențial

Se face cu: reumatoidul monoarticular de focar, osteoartrita septică gonococică sau tuberculoasă, flegmonul, diagnostice care se impun uneori cînd bolnavul este văzut *per primam*.

COMPLICAȚII:

— *Visceralizarea gutei* cu posibila insuficiență parenchimatoasă;
— *Litiaza renală urică* — cea mai frecventă.

TRATAMENT:

Deosebim un tratament al crizei și tratamentul între crize. De asemenea, se poate vorbi de un tratament medicamentos și unul dietetic.

Tratamentul medicamentos

Tratamentul medicamentos al hiperuricemiilor vizează:
— calmarea accesului gutos;
— reducerea uricemiei pentru:
  — prevenirea unui nou atac;
  — scăderea depoziților de urați.

A. *Tratamentul accesului gutos* se face cu:
— colchicină;
— antiinflamatorii nesteroidale:
  — fenilbutazonă;
  — oxifenbutazonă;
  — indometacin;
— antiinflamatorii steroidale:
  — ACTH;
  — corticosteroizi.

Colchicina, alcaloid izolat din planta *Colchicum autumnale*, a fost utilizată cel mai mult pentru calmarea accesului de gută sau în scop diagnostic. Înlătură durerile și descrește fenomenele inflamatoare în 12—24 ore. Se presupune că acționează favorizînd fagocitarea cristalelor de urați. Efectul antimitotic al dozelor mari nu are legătură cu acțiunea antigutoasă a medicamentului.

Pentru tratamentul atacului gutos se va administra *per os* inițial 1 mg, urmat de 0,5 mg la fiecare oră, pînă cînd durerile se calmează sau apar efecte secundare.

Scanned with OKEN Scanner

Alte efecte secundare ce pot apărea în cursul tratamentului sînt durerile abdominale şi vărsăturile. Doza zilnică maximă nu va depăşi 5 mg.

Colchicina se mai recomandă în asociere cu agenţii uricozurici la începutul unui tratament antigutos, pentru a proteja pacientul de un atac ce poate surveni ca o consecinţă a mobilizării masive a uraţilor din depozite. În acest caz se folosesc 0,5 mg colchicină de 3 ori pe zi.

Preparatul „Colchicine" (Lab. Houdé) se prezintă sub formă de comprimate de 1 mg.

Fenilbutazona este un antiinflamator nesteroidic care înlătură în 24—36 ore fenomenele acute într-un procent de 85—95% din cazuri. Dă mai puţine tulburări gastrointestinale decît colchicina.

Posologie: se recomandă administrarea unei doze de atac *per os* de 400 mg, urmată de doze de 100—200 mg la fiecare 6 ore. În general, tratamentul nu se va prelungi peste 4—5 zile (pot apărea edeme, hemoragii digestive).

Nu se recomandă administrarea sa în scop profilactic.

Oxifenbutazona este un hidroxianalog al fenilbutazonei cu aceleaşi indicaţii şi cu calitatea de a fi mai puţin iritantă la nivel gastric.

Indometacinul este de asemenea un medicament eficient în doze de 50 mg la 6 ore interval, dar este mai toxic decît medicamentele citate anterior.

Preparatul se prezintă sub formă de capsule a 25 mg.

Antiinflamatoarele steroidale

Prednisorul (20—40 mg/zi) şi ACTH-ul (40—50 u.i. la 24 ore i.m.) pot suprima atacul de gută. Cu toate acestea efectul este nespecific şi posibilitatea reapariţiei fenomenelor acute este reală. De aceea se recomandă continuarea tratamentului cu colchicină în doze profilactice.

Prednisonul (Supercortil) se găseşte sub formă de capsule de 1 mg şi 5 mg, iar ACTH-ul în flacoane conţinînd 50 u.i. hormon sub formă de pulbere liofilizată sterilă.

B. *Medicamente utilizate în afara atacului gutos.* Acestea pot fi:

— agenţi uricozurici:
  — sulfinpirazonă;
  — probenecid;
  — benziodaronă;
— inhibitori ai sintezei acidului uric:
  — allopurinol;
  — tiopurinol;
  — acid orotic;
— agenţi uricolitici — uratoxidaza.

Agenţii uricozurici. Aceştia acţionează prin competiţie cu acidul uric la locurile de transport anionic al tubilor renali. Substanţele folosite (probenecid şi sulfinpirazona) sînt acizi organici. Probenecidul este rapid reabsorbit la nivelul tubului contort proximal (în competiţie cu acidul uric care rămîne în lumen) şi foarte încet mobilizat. Chiar dacă nivelul plasmatic al acidului uric nu este mult redus, depozitele de uraţi se resorb, fenomenele de artrită scad în intensitate, iar osul se remineralizează. Deoarece apare pericolul formării de calculi renali, se va menţine o diureză mărită (peste 2 l/zi) şi se va alcaliniza urina. Pot apărea de asemenea alergii.

Posologie: Probenecidul se va administra 0,5 g zilnic pentru o săptămînă şi apoi 0,5×2 g/zi. Preparatul românesc se prezintă sub formă de capsule de 500 mg.

Scanned with OKEN Scanner

Sulfinpirazona (Anturane) se administrează în ritm de 500 mg×4/zi, în timpul meselor sau cu lapte (dă iritații gastrointestinale), și se crește pînă la 400 mg/zi timp de o săptămînă. Dacă e tolerată se poate urca doza pînă la 800 mg/zi.

Terapia cu aceste preparate se va începe la 2—3 săptămîni după un atac de gută.

Benziodarona (Amplivix): se administrează 4—600 mg/zi *per os*, 6 zile, se continuă cu 50—100 mg/zi.

Inhibitori ai sintezei acidului uric:

Allopurinolul acționează inhibînd xantinoxidaza, astfel că purinele endogene provenite din degradarea acizilor nucleici (xantina și hipoxantina) nu pot fi transformate în acid uric și se elimină urinar. Nivelul seric al acidului uric scade imediat și ajunge la valori normale sau subnormale în 7—10 zile. Depozitele de acid uric se resorb gradat, fiind eliminate masiv în 6—12 luni.

Tratamentul cu allopurinol trebuie însă continuat timp îndelungat. Acest agent se va prefera:

— cînd probenecidul și sulfinpirazona nu pot fi folosite datorită efectelor alergice;

— cînd agenții uricozurici nu dau rezultate;

— în insuficiența renală, cînd excreția de urație este limitată;

— la pacienții cu nefropatie gutoasă;

— cînd nivelurile de acid uric sînt prea mari sau amenință să atingă cote periculoase (după terapia cu citotoxice sau radiații).

Ca efecte secundare se citează posibilitatea declanșării unui atac de gută (se previne prin administrare profilactică de colchicină) și, de asemenea, reacții alergice (3%).

Posologie: Allopurinolul (Zyloprim) se administrează inițial în doze de 50 mg de 2—3 ori pe zi și apoi se crește doza în 2—3 săptămîni pînă la 200—400 mg, în trei prize. În prima săptămînă se va administra concomitent și colchicină 0,5 mg×2/zi.

Allopurinolul (Milurit[R] — preparat maghiar) se prezintă sub formă de comprimate de 100 mg.

Agenți uricolitici

Uratoxidaza este o enzimă cu un puternic efect de scădere a acidului uric pe care îl transformă în alantoină ce se elimină urinar. Se folosește doar parenteral și este satisfăcător suportată.

Se administrează 1 000 u.i./zi, 15—20 zile în formele cu litiază renală urică, și timp de o săptămînă în formele nelitiazice. Se continuă apoi cu allopurinol.

În afară de aceste medicamente cu acțiune specifică se mai utilizează cu rol adjuvant medicamente ce facilitează excreția glomerulară, sau cele care au rol de a solvi acidul uric și uratii.

Gotalitin este un preparat din ultima categorie, prezentîndu-se sub formă de granule ce se administrează în litiaza urică în doză de 1—2 linguriițe pe zi, timp de 15 zile pe lună. Substanța activă cu calități uricozurice din acest medicament complex este carbonatul de litiu.

Preparatul nu se va administra bolnavilor cu nefrită, hematurie, cistită, leziuni hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

Dieta

În diateza urică sau în gută se diferențiază o dietă a accesului acut și dietoterapia necesară a fi urmată cronic de bolnav. În accesul de gută, la început se indică restricție alimentară cu o cantitate suficientă de lichide.

Se permite o alimentație cu cantitate redusă de proteine indicîndu-se: pîine albă, brînză de vaci, smîntînă, iaurt, supă de legume, făinoase, verdețuri și legume, fructe.

Dieta de fond trebuie să reducă sau să elimine alimentele cu o cantitate mai mare de purine, în special cele cu un conținut purinic mai mare de 100 g:

— Carnea 40—70 g% (mai ales viscere);

— Peștele 54—82%, din care sardelele 120 g%.

De asemenea, se vor evita vegetalele care conțin purine, ca leguminoasele boabe (bob 44%, linte 70%, mazăre 45%). În dieta cronică se vor permite și aceste alimente, însă în cantitate moderată, respectîndu-se minimul proteic necesar. Regimul va fi intercalat: 2—3 zile proteine cu 2—3 zile de fructe și legume.

Bolnavul va trebui să consume zilnic 1 500—2 000 ml lichide.

Bibliografie

1. Alarcon-Segovia D., Cetina J. A., Diaz-Jouanen E. — Amer. J. Roentgenol., 1973/118/438—443.
2. Alepa F. P., Howell R. R., Klinenberg J. R., Seegmiller J. E. — Amer. J. Med., 1967/42/58—66.
3. Al-Hujaj M., Schonthal H. — New. Engl. J. Med., 1971/285/859—860.
4. Arlet J. — Cahier Méd., 1970/11/647—650.
5. Asch L. — Rev. Rhum., 1972/39/129—136.
6. Asch L. — Rev. Rhum., 1973/40/27—30.
7. Baglin A., Domart M., Goguel A., Fritel D. — Nouv. Presse Med., 1973/2/2049—2052.
8. Band P. R., Silverberg D. S., Henderson J. F., Ulan R. A., Wensel R. H., Banarsee T. K., Little A. S. — New Engl. J. Med., 1970/283/354—357.
9. Beardmore T. D. Fox I. H., Kelley W. N. — Lancet, 1970/2/830—831.
10. Becker M. A., Meyer L. J., Seegmiller J. E. — Amer. J. Med., 1973/55/232—242.
11. Bland J. H., Frymoyer J. W. — New. Engl. J. Med., 1970/282/1171—1173.
12. Camus J. P., Prier A., Kartun J. — Maugeis de Bourgesdon, Rev. Rhum., 1973/40/148—150.
13. Cottin S., Ptost A. — Sem. Hôp. Paris, 1972/41/1739—1742.
14. Delbarre F. — Vie méd., 1972/53/4707—4720.
15. Delbare F., Auscher C., Olivier S. L., Rose A. — Sem. Hôp. Paris, 1967/43/1127—1133.
16. Delbarre F., Cartier P., Auscher C. — Presse med., 1970/78/729.
17. Delbarre F., Saporta L., Gery A., Jabre E. — Rev. Rhum, 1970/37/443—450.
18. Diamond L. S. — New. Engl. Med., 1972/286/267.
19. Dryll A., Kuntz D., Seze S. — Sem. Hôp. Paris, 1973/49/2439—2444.

Scanned with OKEN Scanner

14.

SISTEMUL ENCEFALIN – ENDORFINIC. IMPLICAŢII FIZIOLOGICE ŞI CLINICE

Acţiunea analgetică a morfinei şi a derivaţilor ei semisintetici era cunoscută de multă vreme, dar mult mai puţin se ştia despre mecanismul prin care se realizează această acţiune. În ultimul deceniu însă, s-au realizat cercetări intense care au condus la descoperiri de importanţă decisivă, şi anume:

— punerea în evidenţă a locurilor de legare a morfinomimeticelor în SNC şi izolarea acestor „morfino-receptori";

— izolarea şi determinarea structurii unor polipeptide endogene — encefalinele şi endorfinele — produşi cu proprietăţi asemănătoare morfinomimeticelor.

ISTORIC

Pentru a ilustra progresul rapid efectuat în ultimul timp în această direcţie, vom menţiona cîteva date ce jalonează descoperirile legate de opioizi:

1803: Friedrik Wilhelm Adam Sertürner a izolat morfina din opiu şi a experimentat-o pe animale şi pe el însuşi; urmează apoi heroina (1874), primul analgezic de semisinteză şi petidina (1939), primul analgezic sintetic;

1952: Gates şi Tschudi reuşesc prima sinteză totală a morfinei;

1971—74: Goldstein, Pert şi Snyder utilizează liganzi radioactivi stereospecifici şi izolează receptori pentru opioizi din creierul de şoarece;

1974—74: Terenius şi Wahlström, concomitent cu Hughes, izolează pentapeptide analgezice din creierul de mamifere, peptide numite de ultimul autor *encefaline*;

1976: Guillemin, Bradbury şi colab. izolează din hipotalamus fracţiuni polipeptidice cu proprietăţi analgezice şi narcotice, pe care le-au denumit *endorfine* (prescurtarea în engleză a cuvintelor „morfine endogene") sau „opioizi peptidici".

IDENTIFICARE ŞI STRUCTURĂ

Identificarea locurilor de legare a morfinei în creier a permis cunoaşterea acelor regiuni în care alcaloidul îşi exercită acţiunile sale şi a per-

Scanned with OKEN Scanner

mis emiterea ipotezei că moleculele receptoare au, în condiţii fiziologice, rolul de a media acţiunea unor substanţe endogene cu rol asemănător opiaţilor.

Izolarea encefalinelor şi observaţia că met-encefalina corespunde secvenţei de aminoacizi 61—65 din molecula de beta-lipotropină (un polipeptid hipofizar cu 91 aminoacizi, descoperit în urmă cu zece ani) a dus la evidenţierea endorfinelor, care sînt de fapt fragmente terminale ale acestui polipeptid.

Un polipeptid asemănător, destyr-gamma-endorfină, a fost izolat din ţesutul nervos, dar proprietăţile sale mimează acţiunea substanţelor neuroleptice şi ameliorează simptomele schizofreniei la om.

Cele mai mici molecule cu activitate opioidă izolate din organism sînt encefalinele:

Tyr — Gly — Gly — Phe — Met
Met-encefalină

Tyr — Gly — Gly — Phe — Leuc
Leuc-encefalină

Secvenţa comună a tuturor endorfinelor este metencefalina, care prezintă unele asemănări conformaţionale cu morfina, ceea ce ar putea explica legarea de acelaşi receptor.

Studii ulterioare au demonstrat că beta-lipotropina este un precursor obligatoriu pentru endorfine, dar nu şi pentru encefaline, deoarece nici o beta-lipotropină izolată pînă acum nu conţine leucină în poziţia 65 şi deci nu poate constitui un precursor leucin-encefalină.

Pe de altă parte, Takagi şi colaboratorii au evidenţiat în creierul de mamifere un dipeptid cu acţiune analgezică, tyrosil-arginina, dipeptid pe care autorii îl consideră factor eliberator pentru encefaline.

Un interes deosebit a stîrnit şi faptul că beta-lipotropina este doar o parte dintr-o moleculă mai mare (GM 31 000) ce cuprinde şi secvenţa completă a ACTH-ului, proteină ce se găseşte în creier în zona hipotalamo-hipofizară.

Prezenţa împreună, în granulele secretorii ale unor celule hipofizare, a endorfinelor şi ACTH-ului şi eliberarea lor concomitentă în diverse condiţii a stîrnit interes în ceea ce priveşte rolul funcţional al acestor peptide. De fapt, această observaţie se adaugă la altele anterioare, care ilustrau faptul că unele peptide cunoscute anterior, localizate în hipofiză sau la periferie, au fost descoperite şi în SNC, unde se pare că au roluri specifice, diferite de cele din periferie. Mai mult decît atît, numeroase studii au evidenţiat faptul că există neuroni care posedă capacitatea de a asigura o dublă medicaţie cu un mediator clasic şi unul peptidic.

Astfel, pe lîngă encefaline şi endorfine s-au evidenţiat ca mediatori peptidici: substanţa P, TRH, somatostatina, neurotensina, colecistokinina şi VIP (vasoactive intestinal polypeptide), ultimele două cunoscute pînă nu demult ca hormoni locali la nivel digestiv (Hökfelt).

DISTRIBUŢIA ÎN ORGANISM

Encefalinele sînt larg distribuite în organism, atît la periferie (plexurile mienterice intestinale), cît şi în sistemul nervos central (coarnele dorsale ale măduvei spinării, nucleii dorsali ai vagului şi ai tractusului

solitar, amigdala și globus pallidus). În general, ele coincid ca distribuție cu distribuția substanței P și a neurotensinei. Metode radio-imunologice au permis punerea în evidență a unor neuroni conținînd encefaline, dar nu s-au putut diferenția neuroni specifici pentru metencefalină sau leucincefalină.

Beta-endorfina a fost pusă în evidență în sistemul hipotalamohipofizar, în talamus, mezencefal, punte și măduva spinării.

EFECTE FARMACOLOGICE

Izolarea opioizilor peptidici a intensificat cercetările în multe laboratoare, iar rezultatele obținute sînt sumarizate în tabelul nr. 3 cu mențiunea că nu întotdeauna datele sînt total concordante între diferite grupe de cercetători și că oricînd noi proprietăți ar putea fi evidențiate:

Tabelul nr. 3

Efecte fiziologice și farmacodinamice ale endorfinelor și encefalinelor

Efecte	Endorfine			Encefaline	
	alfa	beta	gamma	Met-	Leu-
Analgezie	Față și ceafă	Tot corpul	0	+	?
Comportament	Tranchilizare	Catatonie	Agitație	Sedare	Agitație
Temperatură	Scade	Scade	Crește	Crește	Scade
Asupra altor hormoni	Scade secreția de prolactină	Crește secreția de STH, prolactină, glucagon; scade somatostatina	Scade prolactina	Crește STH, prolactina; scade TSH, LH	?
Mușchi neted intestinal	Relaxează	Relaxează	Relaxează	Relaxează	

MECANISM DE ACȚIUNE

Atît morfinomimeticele cît și opioizii peptidici își exercită acțiunea prin intermediul unor molecule membranare, dotate cu locuri de chemorecunoaștere și capacitatea de a descifra și transmite mesajul — receptorii. Cercetările din ultimul deceniu au demonstrat că, în funcție de răspunsul obținut și de antagoniștii folosiți, dintre care naloxonul (considerat a fi cel mai selectiv inhibitor), se pot caracteriza mai multe tipuri de receptori opioidici. Astfel, pentru obținerea acțiunii analgezice, medierea se face prin intermediul receptorului μ (miu), în timp ce activările și alte modificări electroencefalografice fără analgezie s-ar datori receptorilor de tip δ (delta) (Kobylecki, 1979).

Scanned with OKEN Scanner

După unii autori, ar fi posibilă și existența unui al treilea tip de receptor, κ (kapa).

Dispunerea topografică a receptorilor corespunde cu acele zone unde s-au întîlnit concentrații semnificative de opioizi endogeni. Aceste zone sînt:

1. Zona periapeductală;
2. Hipotalamusul medial (cu rol în durerea profundă);
3. Substanța gelatinoasă din măduva spinării (zonă de integrare senzorială);
4. Nucleii solitari (ce primesc fibre ale vagului și glosofaringianului) implicați în reflexele de tuse, secreție gastrică, modificarea posturală a tensiunii arteriale;
5. Amigdala, zonă cu implicații în comportamentul emoțional;
6. Aria postrema, legată de senzația de greață și vomă;
7. Tractul gastrointestinal.

ROLURI FIZIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE

La nivel celular, în celulele „țintă", atît morfinicele cît și opioizii peptidici determină inhibarea formării de $_c$AMP și creșterea guanozin-monofosfatului ciclic ($_c$GMP). Acest efect poate fi blocat cu naloxon. Interesant de subliniat este faptul că o expunere cronică la morfină determină revenirea și apoi creșterea nivelului de $_c$AMP în celulă, fapt ce trebuie luat în considerare la explicarea mecanismului de producere a sindromului de abstinență ce apare la întreruperea bruscă a administrării la opiato-dependenți.

La nivelul creierului, fiecare opioid peptidic injectat determină efecte asemănătoare morfinei (cu variații în funcție de secvență și de doză), efecte ce pot fi prevenite sau blocate cu nalaxon.

Observația, că analgezia produsă prin stimularea electrică a zonelor periventriculare ale creierului se însoțește de o creștere a activității encefalin-endorfinice și poate fi blocată prin nalaxon, a condus la presupunerea că acest sistem ar putea fi implicat în analgezia produsă prin acupunctură.

S-a avansat de asemenea ideea că și cunoscutul efect placebo ar putea fi mediat prin sistemul encefalin-endorfinic, deoarece analgezia produsă în acest mod a fost blocată prin administrare de naloxon (Unger și Ipp, 1980).

În termogeneză, opioizii peptidici ar avea un rol adaptativ, menținînd temperatura în limite normale cînd organismul este plasat într-un mediu supraîncălzit.

În nutriție (controlul apetitului), studii efectuate la șoareci au arătat că beta-endorfinele cresc cantitatea de hrană ingerată și că aceste substanțe se găsesc în concentrații crescute la liniile congenitale de șoareci obezi.

În stress, faptul că ACTH și endorfinele se găsesc la nivelul hipofizei în aceleași celule secretorii, și sînt eliberate concomitent în stări de stress, aduce în discuție problema implicării opioizilor peptidici în aceste stări, deși deocamdată nu se poate indica țesutul „țintă" pentru endorfinele aflate în circulație.

Scanned with OKEN Scanner

La nivelul tubului digestiv, encefalinele ar avea o acțiune de calmare a peristaltismului intestinal și de stimulare a secreției gastrice, precum și a irigării sanguine a mucoasei digestive. La nivel pancreatic encefalinele favorizează secreția insulinei și glucagonului, dar inhibă pe cea a somatostatinei. Secreția pancreasului endocrin și a bicarbonatului este inhibată de opioizii peptidici în aceeași manieră ca aceea observată la morfină.

IMPLICAȚII CLINICE ȘI TERAPEUTICE

— Este dificil deocamdată de precizat care vor fi domeniile de utilizare a encefalinelor și endorfinelor, deoarece cercetările sînt încă în plină efervescență. Se pot întrevedea totuși unele direcții:

— în explicarea și, eventual, rezolvarea problemei adicției la morfinomimetice. Printr-un mecanism feed-back, cunoscut de la cortizon, morfina ar produce inhibarea opioizilor endogeni; oprirea bruscă a administrării ar găsi organismul descoperit și aceasta ar explica simptomele dramatice observate în cadrul sindromului de abstinență.

Predispoziția spre morfinodependență este pusă de unii autori pe seama incapacității sau insuficienței genetice de sinteză a endorfinelor.

O cale de urmat ar putea fi aceea ca, pornind de la aceste descoperiri, să se realizeze analgezice cu proprietăți nonadictive;

— în psihiatrie, unde endorfinele au fost implicate în producerea unor boli (schizofrenicii au endorfinele crescute în l.c.r.), iar antagoniștii lor au dat unele rezultate terapeutice (naloxonul reduce halucinațiile auditive).

Terapia cu litiu în manie are la bază o creștere a eliberării de metencefalină în nucleii striați, fapt demonstrat experimental la șobolani;

— rol diagnostic, în tumorile hipofizare producătoare de ACTH sau în unele tumori pulmonare cu proprietăți endocrine, boli în care nivelul seric de beta-endorfine ar putea constitui un indiciu pentru diagnostic.

Cercetările în domeniul mecanismului de acțiune a morfinomimeticelor au avut și marele merit de a modifica unele concepte mai vechi în farmacologie, cum ar fi acela de farmacoreceptor, și de a introduce concepte fiziologice noi, cum este cel de preprohormon și cel al dublei mediații neuronale cu mediator clasic și cu mediator peptidic.

Bibliografie

1. Cheng S. S. R., H. Pomeranz — Life Sci., 26, 631, 1980.
2. Collier H. O. J. — Nature, 283, 625, 1980.
3. Goldstein A. — Science, 193: 1081, 1976.
4. Guillemin R. — Ann. Y. Acad. Sci., 297, 131, 1977.
5. Herz A., Schulz, M. Wüster — în *Receptors for Neurotransmitters and Peptide Hormones*, Ed. G. Pepen., p. 329, 1980.
6. Hökfelt T., O. Johanson, A. Ljungdahl, J. M. Lundberg, Marianne Schulzberg — Nature, 284—515, 1980.
7. Hughes J., Kosterlitz H. W. — Br. Med. Bull., 33: 157, 1977.

Scanned with OKEN Scanner

15.

CERCETAREA CLINICĂ A MEDICAMENTELOR. STADIUL ACTUAL

ETAPE PRELIMINARE CERCETĂRII CLINICE

Progresul substanțial realizat în terapia medicamentoasă în ultimele trei-patru decenii pune probleme complexe de evaluare a eficacității și efectelor adverse ale noilor medicamente. Medicamentele noi provin din surse naturale sau prin sinteze. Toate substanțele descoperite, izolate sau sintetizate, trebuie testate pentru a se evidenția variatele activități biologice, precum și pentru a se evalua toxicitatea și gradul de siguranță în utilizarea lor. Studiul substanțelor potențial medicamentoase include două etape: o etapă ce cuprinde studii efectuate la animale (evaluare preclinică) și o etapă ce cuprinde studii efectuate la om (evaluarea clinică).

Cercetarea preclinică urmărește decelarea acțiunilor farmacologice de interes (prin teste calitative) și determinarea potenței și toxicității (prin teste cantitative). În acest tip de cercetare sînt cuprinse următoarele etape:

Screening-ul farmacologic (cu rolul de a decela acțiuni farmacologice) poate fi:

— *simplu* (orb) se execută pentru substanțe noi și se bazează pe baterii de teste simple;

— *programat:* se execută la un compus al cărui profil farmacologic este cunoscut.

Etapa testelor cantitative cuprinde:

— *relația doză-efect:* se realizează comparativ cu medicamentele de referință;

— *determinarea toxicității acute:* se exprimă în mod obișnuit prin valoarea DL_{50} (doza care omoară 50% din animalele la care s-a administrat substanța). Această valoare prezintă o importanță deosebită pentru farmacologi, care, pentru interesul cercetării, mai stabilesc DL_0, DL_{10}, DL_{100}. Determinarea toxicității se cere executată pe 2—3 specii de animale și pe mai multe căi de administrare;

— *determinarea toxicității cronice* are rolul de a furniza informații asupra toxicității potențiale a unei substanțe, atunci cînd se administrează mai mult timp în doza presupusă terapeutică la speciile studiate, precum și rolul de a evidenția apariția de leziuni reversibile sau ireversibile asupra unor aparate și sisteme. Durata administrării trebuie să

Scanned with OKEN Scanner

fie în raport cu durata prevăzută de administrare la om, precum şi cu tipul farmacologic şi unele caracteristici farmacocinetice.

În acest sens, un grup ştiinţific al O.M.S. recomandă următoarele indicaţii generale asupra duratei de administrare în cursul studiilor toxicologice:

Durata de administrare la om	Durata preconizată la mai multe specii de animale de experienţă
Doză unică sau cîteva doze	Cel puţin două săptămîni
Pînă la 4 săptămîni	13 pînă la 26 săptămîni
Peste 4 săptămîni	Cel puţin 26 săptămîni (aici nu se cuprind testele de carcinogeneză)

Este util ca aceste determinări să se facă în mod comparativ cu un medicament analog deja utilizat în clinică.

Studiile toxicologice speciale includ influenţa asupra funcţiilor de reproducere, riscul teratogenetic şi controlul cancerogenetic şi mutagenic, cu menţiunea că extrapolarea datelor experimentale la om ridică probleme dificile şi deocamdată insuficient rezolvate;

— *stabilirea indicelui terapeutic* este de asemenea o etapă importantă, deoarece aduce în atenţie conceptul de toxicitate, în relaţie cu eficacitatea (conform raportului DL_{50}/DE_{50}), fapt ce prezintă un interes major nu numai pentru farmacolog ci şi pentru terapeut, care doreşte să ştie cît de mult poate creşte doza, fără a obţine efecte adverse.

Cercetări privind farmacocinetica substanţei cercetate

Studiile farmacocinetice (absorbţie, distribuţie, biotransformare şi excreţie) permit evaluarea eficacităţii şi toxicităţii medicamentelor. Fără a fi strict necesare la începutul cercetării preclinice, importanţa acestor studii se impune pe măsură ce evaluarea preclinică a medicamentului progresează, fiind necesar a fi continuată şi în timpul cercetării clinice.

Cercetarea farmacocinetică implică dozarea substanţei în lichidele şi ţesuturile organismului, după administrarea la animale a unor doze unice pe diverse căi. La medicamentele administrate cronic se vor efectua cercetări repetate, pentru a se stabili particularităţile farmacocinetice în cazul administrării lor cronice.

CERCETAREA CLINICĂ

Cercetarea clinică urmează celei preclinice care a avut drept scop definirea la animal a profilului toxicologic, farmacodinamic şi farmacocinetic al substanţei de cercetare. Cu toate studiile efectuate pe animale, introducerea substanţei în practica clinică nu este totuşi lipsită de anumite riscuri. Datorită discrepanţei existente între datele furnizate experimental pe animal şi cele obţinute la om, studiile clinice iniţiale trebuie pregătite cu atenţie, pentru a se obţine date semnificative, reprezentative şi repetabile.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetarea de farmacologie clinică implică respectarea unor reguli etice și juridice. Sub aspect etic, cercetarea clinică se execută spre beneficiul bolnavilor *cuprinși în cercetare sau al mai multor bolnavi ce vor beneficia de tratamentul cu substanța cercetată.* Recomandări privind aceste aspecte etice sînt cuprinse în *Codul de la Nürenberg* (în care condițiile principale pentru o cercetare clinică sînt consimțămîntul bolnavului și lipsa de nocivitate a tratamentului) și în *Declarația de la Helsinki,* aprobată de Asociația Medicală Mondială din iunie 1964. Desprindem din ultima cîteva principii care trebuie cunoscute de orice medic care lucrează cu medicamente noi:

— cercetarea clinică trebuie să se conformeze principiilor morale și științifice, care justifică cercetarea medicală și să se bazeze pe experimente de laborator și pe experimente pe animale precum și pe alte fapte stabilite științific;

— cercetarea clinică trebuie condusă numai de persoane calificate științific și efectuată sub supravegherea personalului medical calificat;

— cercetarea clinică nu poate fi efectuată în mod legitim, decît dacă importanța obiectului justifică riscul inerent pentru subiect;

— orice proiect de cercetare clinică trebuie precedat de evaluarea atentă a riscurilor inerente, în comparație cu beneficiile previzibile pentru subiect sau pentru alți oameni;

— se vor lua precauții speciale de către medic, atunci cînd se va executa o cercetare clinică în care personalitatea subiectului ar putea fi alterată de medicamente sau prin procedeul experimental.

În documentul citat urmează apoi un capitol ce trece în revistă principiile ce trebuie respectate atunci cînd se efectuează o cercetare clinică asociată direct cu îngrijirea profesională, subliniindu-se *necesitatea* obținerii consimțămîntului scris de la pacient (sau, în caz de incapacitate legală, de la aparținători), precum și *libertatea* medicului de a încerca un nou mijloc terapeutic, dacă, după judecata sa, acesta oferă speranța de salvare a vieții, restabilirea sănătății sau ușurarea suferinței.

Cel de-al treilea capitol al declarației se referă la cercetarea clinică efectuată în scop pur științific, subliniindu-se și aici datoria medicului de a proteja viața și sănătatea persoanelor care se supun experimentării, de a explica clar acestora natura, scopul și riscul cercetării, de a avea consimțămîntul scris al subiecților și de a permite acestora să se retragă din experiment, dacă ei doresc.

Conform recomandării O.M.S. (1975), obiectul principal de studiu al unui medicament nou asupra omului este de a determina potențialul terapeutic al produsului. Pentru aceasta sînt necesare cadre cu pregătire specială (farmacologul clinician) și cu deosebită experiență, în așa fel, încît să se poată obține maximum de informații cu minimum de risc. Este obligația clinicianului de a se asigura, înainte de a începe studiul la om, că studiile preclinice sînt corecte și satisfăcătoare.

Cercetarea la om trebuie să se efectueze după ce clinicienii și cercetătorii responsabili de evaluarea preclinică a substanței au avut un schimb (reciproc) de vederi pentru a se putea prognostica modul în care substanța ar putea influența maladia în care va fi încercată, dar și modul în care maladia ar putea influența acțiunea produsului.

Faza I. Studiul inițial la om se întreprinde după ce s-au stabilit cîțiva parametri necesari de urmărit, cum ar fi doza inițială și doza maximă și probele de laborator ce se vor efectua pentru a controla toxicitatea me-

Scanned with OKEN Scanner

dicamentului. Pentru a se reduce la maximum orice pericol, primele doze se administrează la o singură persoană şi, dacă nu apar semne evidente de toxicitate, se includ în experiment şi celelalte persoane alese pentru studiu (voluntari sănătoşi sau bolnavi).

Acest studiu iniţial constituie, după aprecierea unor foruri internaţionale, *faza I a cercetării clinice*, fază care oferă informaţii privind tolerabilitatea, acţiunile farmacologice la om, domeniul dozelor avantajoase şi, uneori, profilul farmacocinetic. Tot în această fază se elimină probabilitatea unei experienţe periculoase.

Faza a II-a cuprinde testări clinice din care să rezulte efectele terapeutice. Se execută prin studiu clinic controlat pe un număr relativ mic de bolnavi, pe durată limitată, care sînt supravegheaţi atent, pentru a se putea demonstra eficacitatea (sau lipsa de eficacitate) a produsului faţă de boala în care se presupune a fi indicat precum şi evaluarea toxicităţii la om.

Aceste studii, care cer timp şi bani, trebuie executate cu deosebită atenţie şi urmăresc să evidenţieze ce acţiune are medicamentul la bolnavii care suferă de o boală „pură", adică necomplicată cu alte maladii sau cu stări fiziologice deosebite (de exemplu, graviditate). De aceea, cu toate că această fază oferă rezultate deosebit de valoroase, totuşi nu poate evidenţia:

— efecte adverse, care sînt mai rare şi apar numai după utilizare prelungită (exemplu leziuni renale datorită analgezicelor);

— efecte ce apar în grupe speciale de populaţie (gravide, renali, hepatici), care nu se includ în loturile din faza a II-a;

— efecte terapeutice neaşteptate în unele boli, pentru care nu s-a prevăzut o acţiune terapeutică (ex. clorochina în artrita reumatoidă).

Studiile clinice controlate ce se execută în această fază implică o comparaţie simultană cu un lot martor şi cer colaborarea strînsă dintre clinician, farmacolog şi statistician.

Alegerea bolnavilor se va face prin *randomizare* (distribuirea în loturi cît mai omogene, cu repartiţia egală a variabilelor). Repartiţia se face aleatoriu, iar codul randomizării rămîne secret.

Este important şi tipul de studiu, care se poate face:

— faţă de un medicament de referinţă;

— faţă de placebo,

şi care se poate executa în *sistem deschis* (open), în care atît bolnavii cît şi medicul terapeut cunosc medicamentul, în *sistem simplu orb* (single-blind), în care numai medicul cunoaşte medicamentul ce se va administra, sau în sistem *dublu orb* (double-blind), în care nici pacientul, nici medicul nu cunosc cine primeşte substanţa activă şi cine primeşte placebo, acest lucru fiind cunoscut numai de către farmacologul clinician. Avantajul ultimului sistem este neîndoielnic, deoarece anulează factorul de eroare datorit efectului placebo, omogenizînd astfel diversele influenţe de ordin psihic. De aceea în unele ţări nu este admis de către organele oficiale decît acest tip de cercetare.

În cadrul evaluării în această fază, cercetarea se poate face pe *perechi asemănătoare*, pe *grupuri comparative* sau în cazul acelor boli în care simptomele revin la valoarea lor iniţială după încetarea unei terapii, prin metoda *terapiei încrucişate* („cross-over"), care constă în administrarea alternativă la un bolnav a martorului (sau placebo) şi a substanţei active, în timp ce la alt bolnav se administrează substanţele în ordine inversă. În aceste condiţii, fiecare bolnav devine propriul său mar-

Scanned with OKEN Scanner

tor, ceea ce constituie un avantaj în aprecierea eficacității terapeutice. Evident, între administrarea substanțelor se va lăsa un interval de timp necesar excluderii interferențelor.

O altă modalitate de evaluare este *investigarea secvențială*, în care cercetarea se execută în timp, fără o stabilire inițială a numărului de bolnavi și se continuă pînă cînd se ajunge la rezultate concludente din punct de vedere statistic.

Faza a III-a. În faza a II-a se stabilesc eficacitatea produsului, în situații terapeutice specifice, și efectele adverse apărute în cadrul unui număr redus de pacienți care au format loturile. Scopul *fazei a III-a* este de a urmări pe un număr mare de pacienți, în condiții asemănătoare cu cele observate după lansarea pe piață a produsului, atît eficacitatea cît și efectele adverse, în vederea stabilirii securității, eficacității și schemelor optime de dozare.

Faza a IV-a, numită și *faza de monitorizare* a medicamentului, are loc după avizarea oficială a utilizării și lansarea pe piață a medicamentului. În această fază, prin metode de farmacovigilență, se supraveghează posibilitatea apariției de reacții toxice, care au o foarte mică incidență, sau care mimează unele simptome și boli din patologia curentă. Tot în această fază se pot depista unele enzimopatii farmacogenetice declanșate de către noul medicament, sau se pot formula indicații noi, pentru care este însă necesară o nouă viză.

Pentru ca studiul unui medicament nou să fie complet și pentru a se permite utilizarea largă cu risc minim a produsului, este necesar să se execute cercetări suplimentare, care să cuprindă:

— influența asupra eficacității și toxicității produsului a factorilor nutriționali, genetici și de mediu;

— acțiunea medicamentului în diferitele stadii ale ciclului biologic: nou-născut, tineri și animale adulte și bătrîne, datele servind la evaluarea administrării în aceleași stadii la om;

— metodologia reevaluării medicamentelor, cînd sînt utilizate în grupe de populație ce diferă față de cele la care s-a făcut experimentarea inițială, prin caracterul etnic, stare nutrițională sau existența unor maladii endemice.

În final, credem că merită citat F. D. Hart care, referindu-se într-un studiu din 1972 la erorile posibile ce apar în testarea clinică a unui medicament nou, avertizează împotriva a opt „păcate capitale" ce pot compromite cercetarea, care sînt:

1. Entuziasm sau scepticism exagerat („Un medicament minunat/fără valoare");
2. Schimbarea experimentatorului („Fă și determinările mele, dragă");
3. Schimbarea timpului de administrare („Lasă programarea; du-l la raze etc.");
4. Persuasiune („Vă simțiți mai bine, nu-i așa" sau „încă nu aveți indigestie?");
5. Orgoliu („Eu sînt corect. Nu am nevoie de placebo în cercetările clinice");
6. Nerespectarea protocolului („Adăugarea de aspirine nu are ce să-i strice");
7. Neechilibrarea lotului („Nu contează sexul sau faza bolii");
8. Ajustarea statisticii („Dacă n-a prea ieșit semnificativ cu dublu-orb, să încercăm metoda secvențială").

Scanned with OKEN Scanner

Comisia Medicamentului și pentru Farmacovigilență este forul oficial care analizează problemele legate de medicamente și care, în legătură cu medicamentul nou, are următoarele atribuții:

— pe baza documentării, a verificărilor preclinice și a experimentărilor clinice, *avizează* fabricarea în țară sau importul de medicament;

— *analizează* protocoalele de experimentare preclinică și clinică și *face recomandări* de îmbunătățire a lor, dacă este cazul;

— *avizează* propunerile de denumiri pentru medicamentele românești;

— *propune:*
  — formele farmaceutice cele mai adecvate pentru un medicament nou;
  — modul de eliberare a medicamentelor în farmacii (cu sau fără rețetă);
  — introducerea medicamentelor noi în nomenclator și scoaterea celor depășite;
  — fabricarea în țară a unor medicamente, eventual în colaborare cu firme străine;
  — textul corect și complet (indicații, contraindicații, reacții adverse, posologie) al prospectelor pentru medicamentele românești.

Propunerile de introducere în terapeutică a medicamentelor se înregistrează la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice (I.C.S.M.C.F.), unde se depune documentația completă, cuprinzînd caracteristicile chimico-farmaceutice ale substanței și justificarea, din punct de vedere terapeutic, a propunerii. La propunerile ce se justifică pe baza documentației întocmită de I.C.S.M.C.F., Comisia Medicamentului acordă *avizul de necesitate* și stabilește durata experimentării. Determinările preclinice se execută la I.C.S.M.C.F. (durata 1 lună pînă la 2 ani), iar studiul clinic se execută în cel puțin 3 unități de profil, pe loturi de circa 30 bolnavi, pe baza unor protocoale unitare.

La aceste cercetări este util să participe și disciplinele de farmacologie și farmacodinamie din I.M.F.-uri, participare ce ar putea fi semnificativă prin pregătirea de farmacologi clinicieni, specialiști, deocamdată foarte rari în țara noastră, dar fără de care este mai dificil de conceput executarea de studii clinice controlate, de valoare competitivă pentru medicamentul românesc.

Rezultatele cercetărilor clinice, ce durează 1—2 ani, se prelucrează statistic, iar referatul înaintat Comisiei medicamentului constituie documentul pe baza căruia se acordă *avizul terapeutic*.

Ulterior, pe probele de șarjă „O", se efectuează controlul de laborator și cel clinic și, în cazul obținerii de rezultate pozitive, se acordă *avizul de fabricație* care, împreună cu documentarea necesară, se înaintează Ministerului Sănătății.

Ministerul emite o *autorizație de fabricație* care, prin Direcția Farmaceutică și a Aparaturii Medicale (care îndrumă și controlează Comisia Medicamentului), se transmite unităților ce vor fabrica produsul. Deci, de la înaintarea propunerii către Comisia Medicamentului, pînă la utilizarea în clinici, este necesar un timp cuprins între 3—5 ani. Acest timp este mai redus pentru produsele de import la care este necesară doar o reverificare în laboratoarele și clinicile noastre.

Scanned with OKEN Scanner

Este util a fi cunoscut și faptul că orice modificare intervenită ulterior în formula medicamentului necesită emiterea unei noi autorizații de fabricație.

Bibliografie

1. O.M.S. — Raport tehnic Nr. 341, 1966 (Principes applicables à l'étude préclinique de l'innocuité des médicaments).
2. O.M.S. — Raport tehnic 7406, 1974 (Contrôle des médicaments; evaluation en pharmacologie clinique), Simpozion Copenhaga.
3. O.M.S. — Raport tehnic Nr. 563 (Guide pour l'evaluation des médicaments à usage médical), Geneva, 1975.
4. Hart F. D. — *Measurements in rheumatoid arthritis*, Lancet, 2, 28, 1972.
5. Laurence D. R., Bennett P. N. — Clinical Pharmacology, ed. a V-a, Churchil—Livingstone, Bath, England, 1980.
6. Meyers F. H., Jawetz E., Goldfien A. — *The Clinical Evaluation of Drugs*, Review of Medical Pharmacology, Los Altos, California, 1980, pp. 15—22.
7. Schulz P. — *Le développement des médicaments*, Thérapeutique medicale, Ed. Fabre, J. Flammarion, Paris, 1976.
8. Stroescu V. — Farmacologie clinică, ed. a II-a, Ed. Med., București, 1977.

Scanned with OKEN Scanner

16.

FARMACOCINETICĂ CLINICĂ

Una dintre problemele principale în farmacoterapie este determinarea dozei optime pentru fiecare pacient. Aceasta este o problemă dificilă, deoarece doza eficientă pentru un individ poate fi ineficientă la altul, sau poate fi toxică la un al treilea. Există medicamente ce se folosesc într-un interval terapeutic ce poate cuprinde de zeci de ori doza minimă. Astfel, guanetidina poate ajunge la o doză de 10 mg/zi pînă la 250 mg/zi, cu menţinerea efectului terapeutic. Acest mod de tratament progresiv este necesar în vederea căutării şi stabilirii dozei optime la bolnavul respectiv, deoarece nu se pot obţine rezultate bune cu scheme standard, iar răspunsurile individuale la medicament nu pot fi deocamdată estimate cu precizie.

Răspunsul variabil la medicament de la individ la individ poate fi datorit:

— variaţiei raportului între doză şi concentraţia plasmatică;

— reactivităţii deosebite a ţesutului „ţintă".

Primul aspect, legat de farmacocinetica medicamentului, va fi dezvoltat în acest capitol, cu menţiunea că nu considerăm necesar a reveni la datele clasice de farmacocinetică ce pot fi găsite în toate manualele de farmacologie, dintre care cîteva sînt citate şi în bibliografie.

Se va insista mai ales asupra variaţiilor individuale şi modificărilor farmacocineticii medicamentului în unele stări deosebite ale organismului.

VARIAŢII DE ABSORBŢIE A MEDICAMENTELOR

Absorbţia unui medicament la nivel gastro-intestinal depinde de:

— forma medicamentoasă — se cunoaşte faptul că absorbţia este diferită în funcţie de forma medicamentoasă şi chiar în cadrul aceleiaşi forme (cînd aceasta aparţine la diferite forme de medicamente);

— solubilitatea preparatului;

— dimensiunile particulelor ce vor fi absorbite;

— interferenţe medicamentoase şi alimentare;

— starea tubului digestiv (intensitatea peristalticii, eventuale leziuni ale mucoasei ş.a.);

— interferenţe cu flora microbiană a tubului digestiv (care poate metaboliza substanţa).

Scanned with OKEN Scanner

De studiul relațiilor existente între forma farmaceutică de administrare, cantitatea de principiu activ resorbit și viteza cu care ajunge în circulația generală, se ocupă *biofarmacia*. Pentru evaluarea cantitativă s-a creat conceptul de *biodisponibilitate* (Oser, 1945), care, după modificări ulterioare, a fost formulat astfel (FDA—S.U.A. — 1974):

biodisponibilitatea absolută este caracterizată de doi parametri: cantitatea de principiu activ care ajunge în biofază și viteza cu care medicamentul ajunge la locul de acțiune.

În practică, nu este deocamdată posibil a se efectua măsurători în biofază, adică la nivelul receptorilor, pentru substanța activă. De aceea se utilizează metoda de măsurare a cantității de substanță care ajunge în sînge și, în acest caz, biodisponibilitatea se poate reformula drept cantitatea de principiu activ nemodificat care ajunge în circulația generală, după administrarea medicamentului experimentat, în raport cu cea a unei forme farmaceutice standard.

Criteriul practic, care indică o biodisponibilitate adecvată, este eficacitatea terapeutică și, în limbajul clinic curent, există tendința ca biodisponibilitatea să fie definită ca procentul de doză absorbită din totalul dozei administrate.

Dacă, de regulă, se consideră esențial ca un medicament să se absoarbă în cantitate constantă, viteza cu care medicamentul ajunge în circulația generală (sau la locul de acțiune) este la fel de importantă. Pentru numeroase medicamente se poate defini, de fapt, o zonă terapeutică a nivelurilor sanguine; peste această doză, medicamentul devine toxic, sub această doză, este ineficace. De aceea, chiar dacă, de exemplu, din trei forme medicamentoase A, B, C cantitatea absorbită este aceeași, cea care se va absorbi foarte repede va depăși doza terapeutică și va atinge nivelul toxic, iar cea care se va absorbi foarte lent, nu va atinge nivelul terapeutic.

În terapeutică există pentru fiecare medicament posibilitatea modificării biodisponibilității, în funcție de factori individuali, dar, practic, interesează mai ales medicamentele cu *latitudine terapeutică* mică. Dintre acestea menționăm digoxina, chinidina, fenitoina, litiul, antidepresivele triciclice sau gentamicină. Pentru astfel de substanțe, cunoașterea nivelurilor sanguine este de cea mai mare importanță și monitorizarea farmacocinetică este o indicație utilă.

Merită totodată a fi subliniată și relația existentă între formularea unei prescripții medicale și efectul terapeutic scontat, relație privită prin prisma biodisponibilității. Dacă piața oferă variate forme galenice pentru un medicament, medicul va trebui să aleagă și să prescrie pe acela care îi oferă biodisponibilitatea cea mai avantajoasă pentru tipul de tratament pe care îl urmărește: forme cu absorbție rapidă, semilentă sau lentă. Problema devine mai delicată cînd este vorba de a alege între produse ale diferitelor firme, care conțin aparent aceeași cantitate de principiu activ în aceeași formă farmaceutică, dar care pot avea biodisponibilități diferite. Singurul mod de a proceda corect pentru practician într-o astfel de situație este de a se documenta complet asupra farmacocineticii preparatelor, pentru a realiza echivalența chimică și farmacocinetică a diverselor produse, în scopul obținerii echivalenței clinice.

În privința interferențelor medicamentoase, acestea sînt detaliate într-un capitol special, în timp ce, dintre interferențele alimentare, acestea

Scanned with OKEN Scanner

pot fi favorabile pentru unele substanţe (de exemplu, griseofulvina se absoarbe mai repede cu un prînz gras), sau defavorabile pentru altele (tetraciclinele se absorb incomplet, cînd sînt luate cu lapte).

VARIAŢII DE DISTRIBUŢIE A MEDICAMENTELOR

Administrarea unui medicament *per os* sau, mai ales, parenteral, determină relativ rapid o creştere a concentraţiei plasmatice. Cele mai mari cantităţi de substanţă activă ajung în creier, cord şi rinichi, datorită vascularizaţiei deosebite a acestor organe. Ulterior, substanţa se redistribuie în lichidul extracelular şi în celelalte ţesuturi, pînă se realizează o stare de echilibru („steady state"). Difuziunea în compartimentul extracelular se realizează rapid, din cauza permeabilităţii mari a capilarelor, cu excepţia celor de la nivelul barierei hematoencefalice. Capilarele de la nivelul acestei bariere prezintă particularitatea de a interpune între sînge şi lichidul extracelular o barieră de celule gliale. Astfel, substanţele care acţionează în sistemul nervos periferic la nivel extracelular nu pot trece în sistemul nervos central, dacă sînt ionizate sau insolubile în lipide. Un astfel de exemplu este curara sau acetilcolina.

Distribuţia este limitată, de asemenea, de coeficientul de legare a medicamentului de către proteine (albumine), astfel că o substanţă, care este total şi puternic fixată, nu poate ajunge la locul de acţiune, de metabolizare sau de eliminare.

Acumularea de substanţe active în diverse compartimente ale organismului a dus la crearea *conceptului de rezervoare de medicamente* („Drug Reservoirs"). Aceste rezervoare sînt:

a) *proteinele plasmatice*, care, în unele cazuri (exemplu: penicilinele rezistente la penicilinază, warfarina), leagă în procent de peste 90% medicamentul administrat. Deoarece această legare este în general neselectivă, substanţele cu caracteristici fizico-chimice asemănătoare vor concura pentru locurile de legare, dislocuindu-se în funcţie de afinitate (de exemplu sulfamidele dislocuiesc bilirubina neconjugată, crescînd riscul encefalopatiei bilirubinice la nou-născut);

b) *rezervoare celulare*. Unele substanţe tind, după administrări repetate, să se acumuleze în organe ca: ficatul (ex. quinacrina), ţesutul adipos (ex. tiopentalul), oase (ex. tetraciclinele, plumbul, radiul);

c) *rezervoare transcelulare*. Acestea se realizează în fluidele transcelulare, ca urmare a traversării de către substanţele active a celulelor epiteliale. Cel mai important rezervor de acest gen este tractul gastrointestinal (exemplul medicamentelor care se concentrează în bilă), dar mai trebuie menţionate şi lichidul cerebrospinal, umoarea apoasă, endolimfa şi lichidul articular.

VARIAŢII DE METABOLIZARE ŞI ELIMINARE A MEDICAMENTELOR

Reacţiile generale de metabolizare a medicamentelor sînt cunoscute, dar mai puţin cunoscut este faptul că, la indivizi consideraţi normali, pot exista diferenţe mari de metabolizare a medicamentelor. Astfel, studiindu-se semiviaţa biologică a antipirinei, la un număr relativ mic de indivizi sănătoşi s-au constatat variaţii individuale de 500% între valoarea

Scanned with OKEN Scanner

maximă și minimă. La aceste variații „normale" se adaugă și cele datorite unor diferențe farmacogenetice, cum ar fi polimorfismul n-acetiltransferazei (care acetilează izoniazida, hidralazina, dapsona ș.a.).

Variații individuale mari de metabolizare și eliminare au fost puse în evidență și pentru hexobarbital, izoprenalină, propranol, warfarină, fără a se explica în mod satisfăcător mecanismele prin care se realizează aceste variații.

Prognoza modului în care un individ va răspunde la un medicament este utilă, dar deocamdată se poate realiza doar parțial (anamneza cu privire la efecte adverse anterioare, determinarea fenotipului, în vederea depistării tipului de inactivitate pentru HIN, dozări de pseudocolinesterază pentru cei care vor primi succinilcolină). Mai folositoare s-a dovedit urmărirea, prin dozări seriate, a concentrației substanței active în plasmă, în ideea obținerii și menținerii concentrației optime terapeutice și evitării efectelor adverse. Această *monitorizare farmacocinetică* își dovedește utilitatea în tratamente de durată, cum ar fi tratamentele antiepileptice, la care se constată mari variații individuale de răspuns.

Monitorizarea farmacocinetică este de asemenea utilă la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Deoarece studii făcute cu multe medicamente au arătat că diferențele individuale se datoresc în mare parte *ratei* de distribuție și că, dacă se menține o concentrație echivalentă în ser, aceste diferențe se estompează, se consideră că evaluarea constantă a concentrației substanței active constituie un parametru important pentru realizarea dozei optime la fiecare pacient.

Scanned with OKEN Scanner

17.

DIAGNOSTICUL REACŢIILOR ADVERSE LA MEDICAMENTE

ETIOLOGIE

Marea majoritate a bolilor se tratează cu medicamente care la rîndul lor pot fi cauză de boală sau măcar de reacţii nedorite, cunoscute sub numele de reacţii adverse. De aceea, îşi păstrează deplina valabilitate afirmaţia lui Cluff şi Caldwell că „orice medicament poate produce efecte neplăcute, chiar dacă e folosit în acord cu metodele standard de administrare".

Reacţiile adverse se pot manifesta la nivelul fiecărui organ sau sistem din organism şi pot apărea în două situaţii:

a) cînd medicamentul este administrat în exces, adică peste doza terapeutică; astfel de efecte pot apărea la orice persoană care îşi administrează substanţa activă, iar reducerea dozei duce la îndepărtarea lor. Ca exemple, se pot cita hipotensiunea posturală, hipokaliemia, hipoglicemia etc.;

b) cînd medicamentul, administrat în doze ce se situează sub doza maximă admisă, determină efecte nedorite numai la unii dintre indivizi. Acest tip de efecte (ce includ şi accidentele farmacogenetice şi cele imunologice) corespunde definiţiei O.M.S., după care „efectul advers este o reacţie neplăcută, care se produce în cazul utilizării unui medicament în doze obişnuite la om pentru profilaxia, diagnosticul şi tratamentul unei stări patologice sau în vederea modificării unei funcţii fiziologice". Definiţia aceasta este completată de alţi autori (Laurence şi Bennett), cu menţiunea că apariţia efectului advers impune reducerea dozei sau încetarea administrării şi, uneori, interzicerea administrării sale ulterioare.

Efectele adverse pot apărea şi ca urmare a unor greşeli comise de pacienţi sau de către personalul medical. În prima categorie se situează:

— consultarea de către pacient, într-un interval scurt de timp, a mai multor medici, de la care iau prescripţii de medicamente ce pot interacţiona;

— erori de autoadministrare a medicaţiei şi de automedicaţie (în special la bătrîni);

— erori de administrare a medicamentelor prescrise prin:

  — administrare la alte intervale decît cele indicate;

  — urmărirea numai a unei părţi din reţetă (ex. antibiotice fără complex B);

— ignorarea indicațiilor de posologie anexate la medicament;
— autoadministrare în condițiile menținerii consumului de alcool.

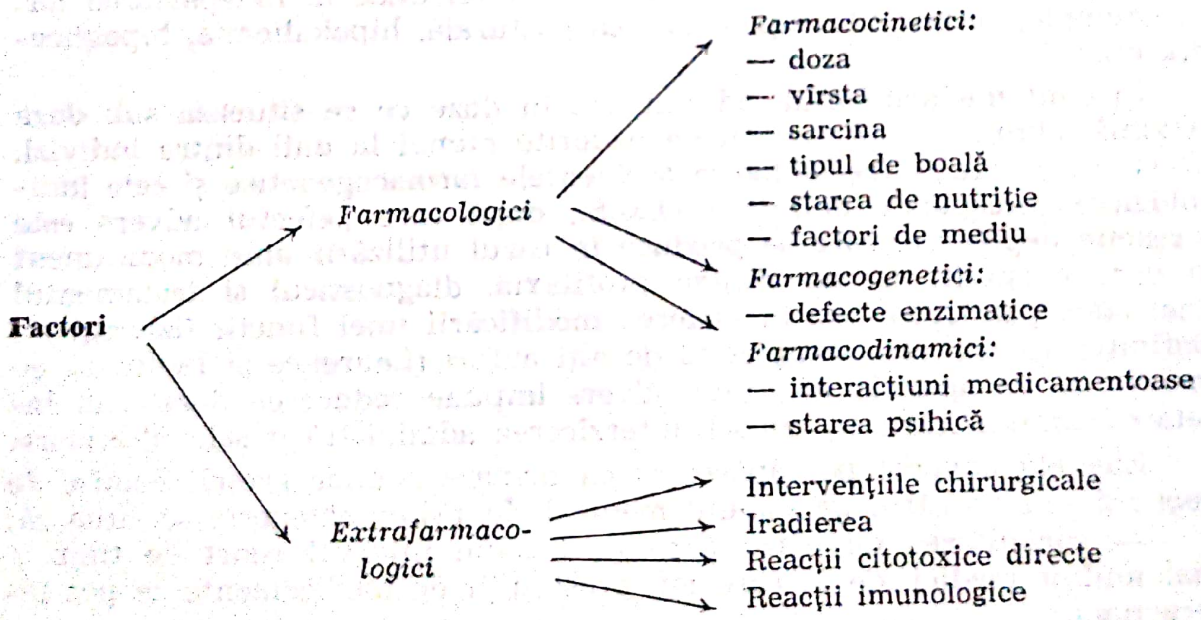
Dintre erorile comise de către medic, sau de personalul medical, se citează:

— erori datorite necunoașterii interacțiunilor medicamentoase;
— erori de distribuție în spital (administrarea la un pacient a unui medicament sau a unei doze destinată altui pacient).

Dacă ultimul tip de erori se poate evita printr-o corectă organizare și supraveghere în spital, cel datorit necunoașterii interacțiunilor se poate diminua printr-o solidă *documentare farmacologică* din surse științifice și nu numai din prospectele sau reclamele medicale. Medicul trebuie să fie în permanență conștient de posibilitatea apariției de efecte adverse la medicamente; să prescrie medicamente indispensabile pentru bolnav, să evite polipragmazia, inutilă și deseori periculoasă, prin interacțiunile substanțelor administrate. Ținînd seama că un medic utilizează un număr relativ redus de medicamente (aproximativ 50 după Wood și Oates), el are datoria de a se documenta continuu asupra eficacității lor, precum și asupra efectelor secundare nedorite, avînd apoi posibilitatea de a le utiliza în mod adecvat și cu deplină responsabilitate. Considerăm util a cita aici pe Gosset, care afirmă că: „medicul nu poate fi făcut responsabil de un accident medicamentos, ci numai de greșelile care au dus la aceasta, și anume de ignoranță, de neglijență, de comportament superficial și de atenție insuficientă".

FACTORI CE FAVORIZEAZĂ APARIȚIA EFECTELOR ADVERSE

Cea mai mare parte a acestor factori s-ar putea grupa conform următoarei scheme:



Conform schemei de mai sus, vom menționa importanța unora dintre factorii amintiți:

— *vîrsta:* sînt cunoscute imaturitatea enzimatică a unor funcții (filtrarea glomerulară de exemplu) la *nou-născut*, precum și frecvența fenomenelor de cumulare la *bătrîn* (urmare a diminuării capacității de epurare a rinichilor);

— *sarcina:* efectele substanţelor active asupra femeii însărcinate şi fătului sînt descrise pe larg la capitolul de farmacologie fetală (Mungiu C.O., 1981);

— *tipul de boală:* multe boli modifică reactivitatea organismului la medicamente, mai ales cele ale rinichiului şi ficatului, care perturbă metabolizarea şi eliminarea unor substanţe active;

— *starea de nutriţie:* hipoproteinemia la indivizii denutriţi micşorează proporţia de medicament care circulă legat de albumine, crescînd proporţia de medicament liber, care poate pătrunde astfel în cantitate mai mare de ţesuturi, determinînd modificări ce se pot traduce clinic prin reacţii adverse;

— *factorii de mediu* — cuprind alcoolul, tutunul, unele insecticide, inductori enzimatici care pot determina modificarea vitezei de metabolizare a medicamentelor;

— *factorii farmacogenetici* stau la baza unor reacţii adverse datorită lipsei, insuficienţei sau existenţei într-o formă modificată, la unii indivizi, a unor enzime. Printre manifestările cunoscute se citează acatalazia şi anemia hemolitică la primachină, ultima apărînd la indivizi cu deficienţă de glucozo-6-dehidrogenază (G_6PDH);

— *interacţiunile medicamentoase* sînt descrise în detaliu la capitolul respectiv;

— *starea psihică a bolnavului* este deosebit de importantă, mai ales la utilizarea medicamentelor psihotrope;

— *intervenţiile chirurgicale,* mai ales cele de amploare, provoacă o scădere a rezistenţei organismului la factorii externi, în care pot fi cuprinse şi medicamentele;

— *iradierea,* cu efectul său supresiv asupra multiplicării celulelor, poate acţiona sinergic cu unele medicamente ce au acelaşi efect;

— *reacţiile idiosincratice* sînt explicate recent prin legarea ireversibilă a medicamentului sau a unui metabolit al său de macromoleculele ţesutului, prin intermediul legăturilor covalente. Ca exemplu de medicamente care se leagă direct, se menţionează agenţii alkilanţi, iar ca metaboliţi acetilhidrazina, rezultată din metabolizarea izoniazidei. Acetilhidrazina este de obicei conjugată cu glutationul, dar, cînd rezervele de glutation sînt epuizate, substanţa se leagă covalent de macromoleculele din celula hepatică, determinînd astfel necroza ficatului. Prevenirea unui astfel de efect advers se face prin administrarea de cisteamină, care leagă acetilhidrazina şi se elimină odată cu ea.

Bibliografie

(pentru capitolele 16, 17)

1. * * * *Farmacovigilenţa,* periodic editat de Ed. Med., Bucureşti, 1971—1981.
2. Dobrescu D. — *Farmacoterapie,* Ed. Med., Bucureşti, 1981.
3. Hansten P. D. — *Drug Interactions,* ed. a III-a, Lea and Feibiger, Philadelphia, 1976.
4. Mihai C. — *Elemente de patologie iatrogenă,* Ed. Med., Bucureşti, 1964.
5. Mungiu O. C. — *Farmacologie clinică.* I.M.F. Iaşi, 1981.
6. Panaitescu Gh., Popescu E. A. — *Efecte secundare ale medicamentelor,* Ed. Med., Bucureşti, 1970.
7. Panaitescu Gh., Popescu E. A. — *Acţiuni diverse medicamentoase,* Ed. Med., Bucureşti, 1972.
8. Prescott L. E., Nimme W. S., Heding R. C. — *Drug Interactions,* ed. Grahame — Smith, London, 1975.

Scanned with OKEN Scanner

18.

FARMACODINAMIA CLINICĂ A ETANOLULUI

Alcoolul etilic exercită efecte terapeutice destul de limitate, dar este deosebit de important din punct de vedere toxicologic și al consecințelor sale sociale.

Alcoolul exercită efecte generale și locale. Incontestabil că cea mai importantă acțiune este cea de la nivelul SNC, dar cercetări experimentale și clinice au scos în evidență interferențe farmacologice semnificative și la alte nivele.

Efecte la nivelul SNC

Distribuția etanolului în creier studiată cu carbon marcat, arată o pătrundere rapidă prin bariera hematoencefalică, astfel că după un minut de la administrarea i.v. la pisică, studii autoradiografice indicau prezența alcoolului predominant în substanța cenușie (Pasternac, 1962).

Este unanim admis astăzi că, indiferent de doză, alcoolul exercită o acțiune inhibitorie asupra SNC.

Inhibiția se manifestă însă treptat, întîi asupra funcțiilor cu nivel ridicat de integrare, ca cele deținute de structurile *polisinaptice* ale sistemului reticular activator sau de anumite zone corticale, fapt ce se traduce prin eliberarea etajelor subordonate, rezultînd uneori o hiperactivitate, ce a fost greșit interpretată, în trecut, ca efect excitator (Himwich și Callison, 1972).

Sînt afectate progresiv autocontrolul, discriminarea, concentrarea, memoria. Persoana care a consumat alcool devine expansivă, vorbăreață, cu dese schimbări de dispoziție, însoțite de tulburări motorii și senzoriale. Teste psihometrice, utilizate în cadrul unor cercetări complexe, au arătat că alcoolul nu crește, ci scade capacitatea psihică (cu excepția unor indivizi inhibați, la care moderate cantități de alcool le permit să devină eficienți) (Murdoch-Richie, 1975).

Efectele alcoolului asupra SNC sînt în general proporționale cu concentrația sa în sînge. Faptul că 90% din alcoolul ingerat se metabolizează în organism, și aceasta relativ lent, face ca această substanță să nu poată fi utilizată ca anestezic general. Deși calitatea de analgezic a fost demonstrată de Wikler, încă din 1945 (60 ml de alcool 90° ridică pragul durerii cu 35—40%), mecanismul intim prin care se produce această analgezie este deocamdată necunoscut. Faptul că alcoolul, pe lîngă analgezie,

Scanned with OKEN Scanner

determină şi efecte euforice şi hipnotice (acţiune morphine-like) ne permite să presupunem că etanolul ar putea stimula sistemul encefalin-endorfinic determinînd eliberarea şi/sau sinteza acestor opioizi endogeni descrişi de Hughes (1975). Studiile privind influenţa alcoolului asupra memorizării arată că acesta creşte timpul necesar transferului de informaţie din memoria iconică (sistem de depozitare iniţială a informaţiei senzoriale) în memoria provizorie (sistemul memoriei de scurtă durată), fapt ce se reflectă în scăderea performanţelor, în cazul utilizării unor vehicule sau aparate care necesită raţionamente şi decizii rapide (Murdoch, 1975).

Etanolul interferează cu mediatorii din sistemul nervos central, determinînd creşterea noradrenalinei şi dopaminei cerebrale, prin modificarea căilor de metabolizare ale 5-hidroxitriptaminei, ultima fiind şi ea eliberată sub acţiunea alcoolului în cantităţi crescute. Modificări electroencefalografice se observă în funcţie de gradul de alcoolemie, ritmul alfa fiind cu atît mai lent, cu cît concentraţia alcoolului sanguin creşte. Aceste modificări, puse în evidenţă în intoxicaţia acută, nu sînt însă observabile la alcoolicii cronici (Begleiter şi Platz, 1972).

Efectul anticonvulsivant al alcoolului, demonstrat experimental pe animale, este fără semnificaţie terapeutică, deoarece este urmat de o perioadă de hiperexcitabilitate, care, la om, poate favoriza declanşarea de crize convulsive, fapt pentru care este contraindicat în epilepsie (Woodbury, 1970).

Efecte la nivelul aparatului respirator

Numai cantităţile mari (peste 4 g‰) produc o deprimare periculoasă sau letală a respiraţiei la om.

Deşi răspunsul ventilator la dioxidul de carbon este în mod constant deprimat, cantităţile moderate de alcool determină efecte variabile (deprimare sau stimulare) asupra respiraţiei (Johnstone, 1973).

Efecte la nivelul aparatului cardiovascular

Doze moderate de alcool nu produc modificări semnificative ale valorilor TA, debitului cardiac, forţei de contracţie a miocardului. Dozele masive, care produc intoxicaţia alcoolică severă, determină de fapt deprimarea centrilor vasomotori. Totuşi, recent, studii electronomicroscopice au evidenţiat leziuni intracelulare în miocard la alcoolicii cronici (Burch şi Giles, 1974).

Dozele moderate de alcool determină vasodilataţie, cu senzaţie de căldură şi roşeaţa pielii, mai ales prin mecanism central. Acest efect poate fi benefic la subiecţii care se găsesc într-un mediu încălzit, după expunere la frig, dar alcoolul nu este indicat la cei care rămîn la rece în continuare, deoarece, prin vasodilataţie, sîngele din vasele periferice se va răci (Aviado, 1971). Sub influenţa alcoolului, căldura se pierde, datorită vasodilataţiei mai repede, fapt la care se adaugă (la doze mari de alcool) şi un mecanism hipotermizant hipotalamic.

Problema acţiunii alcoolului asupra coronarelor a determinat multe experienţe şi, mai ales, numeroase discuţii contradictorii.

Scanned with OKEN Scanner

Plecînd de la rezultatele experienţelor lui Lasker (1955) efectuate pe cord deschis la cîini anesteziaţi, rezultate ce indicau o creştere a debitului coronar cu 100% la o concentraţie de alcool de 1,5 g% administrat i.v., trebuie menţionat că extrapolarea acestor date la om cere prudenţă, cu atît mai mult cu cît efectul analgezic al etanolului ar putea masca durerea din cardiopatia ischemică, dîndu-i pacientului o falsă senzaţie de securitate pe fondul unor leziuni biochimice şi morfologice progresive (Aviado, 1971, Meyers, 1972, Murdoch, Ritchie, 1975).

În concentraţie de 3 g%, alcoolul determină creşterea debitului sanguin cerebral şi scade rezistenţa vaselor cerebrale, în condiţiile în care consumul de oxigen al creierului scade (Wallgren 1971). Ţinînd seama de concentraţia la care s-au înregistrat aceste modificări, este lipsită de bază ştiinţifică administrarea alcoolului ca vasodilatator la pacienţii cu afecţiuni cerebrale.

Efecte la nivelul tractului gastrointestinal

Numeroşi sînt factorii care influenţează funcţiile secretorii şi motorii ale tractului gastrointestinal dar, în general, pot fi împărţiţi în factori psihici şi fiziologici.

Factorii psihici joacă un rol important în stimularea secreţiei salivare şi gastrice, mai ales cînd subiectul agreează băutura administrată. Experimental, s-au adus argumente în favoarea ipotezei că acţiunea stimulatorie directă a alcoolului ar putea fi mediată prin eliberarea histaminei sau gastrinei în peretele stomacului (Goth 1978).

Alcoolul ingerat în preparatele concentrate mai determină iritaţie cu hiperemie, prelungirea timpului de golire datorit spasmului piloric şi scăderii motilităţii gastrice, creşterea producţiei de mucus şi uneori greaţă, vomă.

Aceste ultime efecte sînt legate de cercetările lui Horton (1968), care a observat simptome similare prin administrarea la voluntarii sănătoşi de prostaglandine de tip E_1, E_2, F_2. Cercetările ulterioare ale lui Collier (1975) au arătat prezenţa prostaglandinelor de-a lungul întregului tract gastrointestinal, stomacul producînd cel puţin cinci tipuri de prostaglandine [PGE_1, PGE_2, PGF_1, PGF_2 şi 6 (9) — oxy PGF]. Ulterior, acelaşi autor a demonstrat că în concentraţii 0,2—0,5 g ‰ alcoolul creşte sinteza de prostaglandine cu 50%. Posibilitatea sintezei de prostaglandine la nivelul tractului gastrointestinal, efectele produse de administrarea exogenă a acestora şi similitudinea lor cu unele efecte produse de ingestia unor cantităţi mari de alcool ne-au condus la ipoteza că migrena şi efectele neplăcute ale alcoolului asupra aparatului digestiv ar putea fi urmarea stimulării producţiei de prostaglandine. În consecinţă, am subliniat posibilitatea terapeutică de a combate efectele neplăcute ale ingestiei de etanol cu ajutorul inhibitorilor sintetici de prostaglandine, cum sînt acidul acetil-salicilic şi derivaţii asemănători (Mungiu 1976). Doza unică de acid acetilsalicilic va fi de aproximativ 500 mg, dozele mai mari avînd efecte adverse.

Alcoolismul cronic determină o formă particulară de pancreatită, pancreatită cronică calcifiantă, evidenţiată la malnutriţi, după o administrare medie de 100 ml alcool zilnic, timp de 6—10 ani (Murdoch-Ritchie, 1975).

Scanned with OKEN Scanner

Efecte asupra ficatului și metabolismelor

Alcoolul exercită la nivel hepatic acțiuni toxice directe sau indirecte, perturbînd etape importante ale principalelor metabolisme.

În *metabolismul lipidic* etanolul intervine direct, stimulînd sinteza de grăsimi atît *in vitro* cît și *in vivo*, datorită creșterii raportului NADH/NAD, în urma oxidării alcoolului. La aceasta se mai adaugă și un mecanism indirect, constînd în accentuarea transportului acizilor grași spre ficat (dinspre depozitele periferice), creșterea sintezei trigliceridelor din acizii grași liberi și creșterea depozitului de grăsimi alimentare din ficat (Feinman, 1974, Popa, 1976).

Nu este pe deplin elucidată legătura dintre ficatul gras și hepatita alcoolică sau ciroză, dar studii efectuate la maimuțe în condiții foarte bune de nutriție au demonstrat că ciroza se produce de regulă, dacă alcoolul administrat cronic depășește un anumit procent din aportul caloric total (Rubin, 1973).

În *metabolismul proteic* alcoolul intervine în mod cert scăzînd transportul activ al aminoacizilor din intestin și inhibînd incorporarea acestora în proteinele mitocondriilor hepatice (la concentrații mari de etanol) (L. Popa, 1976).

Pe un ficat cu rezervele de glicogen scăzute prin dietă deficitară, alcoolul administrat cronic determină perturbări ale *metabolismului glucidic* care constau în hipoglicemie marcată, consecință și a diminuării gluconeogenezei și glucogenezei.

Deși după cum se vede, efectele nocive ale alcoolului în administrarea cronică sînt numeroase, în intoxicația acută, Beazell și colab. (1942) nu au pus în evidență modificări semnificative ale funcțiilor hepatice.

Efecte asupra sistemului endocrin

Sistemul endocrin este afectat în grade variabile, în doze mari alcoolul stimulînd eliberarea de ACTH și scăzînd nivelul sanguin al testosteronului (Murdoch, 1975).

Efecte asupra aparatului urinar

Diureza crescută, observată la consumatorii de băuturi alcoolice, se datorește atît ingestiei de apă, cît și inhibării eliberării hormonului antidiuretic din lobul posterior al hipofizei (Goth, 1978).

Efecte asupra funcțiilor sexuale

Funcțiile sexuale sînt stimulate de doze moderate de alcool, datorită diminuării inhibiției și autocontrolului. Doze mari însă scad net performanțele sexuale, iar administrarea cronică a etanolului scade virilitatea și determină sterilitate masculină, prin blocarea alcool-dehidrogenazei, enzimă implicată atît în metabolismul alcoolului, cît și în cel hormonal (van Thiel).

Scanned with OKEN Scanner

Efecte asupra mușchilor scheletici

Performanțele motorii pot fi crescute, din punct de vedere cantitativ, în urma administrării de doze mici de alcool, datorită atît acțiunii centrale (creșterea pragului subiectiv al senzației de oboseală), cît și periferice (îmbunătățirea circulației în mușchi și ca sursă rapidă de energie).

Dozele mari de alcool au însă acțiune toxică directă asupra mușchilor, determinînd miopatie scheletică alcoolică (Song și Rubin, 1972) manifestată prin leziuni biochimice (creșterea creatinfosfokinazei serice) și morfologice.

Efecte locale

Alcoolul exercită efecte astringente și este un iritant al suprafețelor denudate și al mucoaselor. Injectat intradermic, determină durere puternică, urmată de anestezie (Aviado, 1972). Introdus în apropierea trunchiurilor nervoase sau chiar în nerv, produce nevrită și degenerarea nervului, efect utilizat, de exemplu, în tratamentul nevralgiei de trigemen.

Acțiunea bactericidă a alcoolului este cunoscută și utilizarea sa ca excipient al mai multor soluții antiseptice este un fapt cîștigat pentru terapeutică (Aviado, 1972).

Bibliografie

1. Aviado D. M. — *Pharmacologic Principales of Medical Practice,* Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1972, p. 1179—1203.
2. Begleiter H. și Platz A. — *The Biology of Alcoholism,* vol. 2, Plenum Press, New York, 1972, p. 293—343.
3. Burch G. E., Giles T. D. — *The Biology of Alcoholism,* vol. 3, Plenum Press New York, 1974, p. 435—460.
4. Collier H. O. J., Mc.Donald Gibson W. J., Saced S. A. — Lancet, 1975, 3, 702—705.
5. Feinman L. și Lieber C. S. — *The Biology of Alcoholism,* vol. 3, Plenum Press. N. Y, 1974, 303—338.
6. Goth A. — Medical pharmacology, ed. a IX-a, Masby. Comp., St. Louis, 1978.
7. Himwich N. E., Callison B. A. — în *The Biology of Alcoholism,* vol. 2, Plenum Press N. Y., 1972, p. 67—84.
8. Hughes J., Smith T. W., Kosterlitz H. W. — Nature, 1975, 258, p. 577.
9. Johnstone R. E., Reier C. E. — Clin. Pharmac. Ther., 1973, 14, 501—08.
10. Meyers F. H., Jawetz E., Goldfien A. — *Medical Pharmacology,* Maruzen Edition, Tokyo, 1972, p. 228—236.
11. Mungiu O. C., Nechifor M. — *Alcoolismul — Implicații biopsiho-sociale,* Iași, 1976, 239—240.
12. Murdoch, Ritchie J. — *The Pharmacological Basis of Therapeutics* ed. a V-a, ed. Goodman and Gilman, MacMilla Co. Inc., N. Y., 1975.
13. Popa Letiția, Popa Lidia — *Alcoolismul — Implicații biopsiho-sociale,* Iași, 1976, p. 52—54.
14. Song S. K. și Rubin E. — Science Wash., 1972, 175, 327—328.
15. Wallgren H., Barry G., — *Actions of Alcohol,* Elsevier, Publish. Co. N. Y., 1970.
16. Woodbury D. M., Kemp J. W. — *Pharmacopsychiat.,* Neuro-Psychopharmac., 1970, 3, 201—226.

Scanned with OKEN Scanner

19.

INTERACŢIUNI MEDICAMENTOASE

DEFINIRE, CLASIFICARE DUPĂ MECANISMUL DE ACŢIUNE

Este un fapt obişnuit ca în cursul unui tratament un bolnav să primească două sau mai multe medicamente concomitent. De cele mai multe ori această polipragmazie se justifică şi rezultatele sînt benefice. În unele cazuri însă, asocierea medicamentelor poate determina reacţii imprevizibile, crescînd semnificativ proporţia reacţiilor adverse.

În general, se consideră ca *interacţiuni medicamentoase* efectele biologice caracteristice (proprii, particulare) observate ca urmare a asocierii a două sau mai multe medicamente.

Trebuie subliniat că aceste interacţiuni nu sînt întotdeauna de natură iatrogenă, ele manifestîndu-se şi în urma automedicaţiei abuzive sau în urma posibilelor interacţiuni cu alcoolul din băuturi sau cu insecto-fungicide ajunse în organism cu produsele ce au fost tratate (Goth, 1978).

Deşi studiul interacţiunilor medicamentoase este un capitol relativ recent al farmacologiei, există deja numeroase cercetări experimentale şi observaţii clinice ce au fost sistematizate în volume şi tabele, cuprinzînd toate aceste observaţii. Totuşi, numeroşi autori (Fingl şi Woodbury, 1975; Prescott, 1976; Goth, 1978) atrag atenţia asupra exagerărilor posibile, datorită includerii în aceste tabele a unor observaţii insuficient verificate sau a unor interacţiuni observate numai la unele specii animale şi a căror confirmare la om nu s-a realizat. De aceea, se impune o revizuire critică a acestor date pentru a se pune la îndemîna medicului practician numai acele informaţii pe care practica le-a verificat şi care îi pot servi ca un instrument util în orientarea terapiei. Este ceea ce îşi propune prezentarea de faţă, cu menţiunea că, ţinînd seama de avalanşa de noi medicamente şi substanţe chimice utilizate în agricultură şi industrie, apar posibile continuu noi efecte, datorite interacţiunilor dintre aceste substanţe şi cele deja cunoscute.

Interacţiunile care pot avea loc *in vitro*, ca rezultat al amestecului într-o formă medicamentoasă a unor substanţe incompatibile sau antagoniste, aparţin ca obiect de studiu farmaciei galenice şi intră mai puţin în sfera de preocupare a medicilor practicieni. Totuşi, ei trebuie să ţină seama de incompatibilităţile farmaceutice la redactarea unei reţete magistrale, precum şi de posibilitatea apariţiei unor interacţiuni nedorite ca urmare a supraîncărcării lichidului de perfuzie cu mai multe medicamente ce pot interacţiona, chiar înainte de a pătrunde în organism.

Scanned with OKEN Scanner

Ca exemple de incompatibilităţi de acest gen, se pot cita inactivarea meticilinei de către kanamicină, reacţia dintre hidrocortizon şi heparină, peniciline şi fenitoină, cînd medicamentele se amestecă în seringă sau în tubul de perfuzie.

Interacţiunea medicamentelor *in vivo* se poate realiza prin mecanisme farmacocinetice sau prin mecanisme farmacodinamice, dar nu este mai puţin adevărat că au fost evidenţiate interacţiuni al căror mecanism nu este deocamdată elucidat.

Interacţiunile farmacocinetice sînt acelea care rezultă din tulburări de absorbţie, distribuţie, metabolism şi eliminare a medicamentelor administrate concomitent.

Interacţiunile farmacodinamice, care se află la originea unor efecte toxice imediate sau tardive, implică fie o interacţiune la nivelul receptorilor, fie obţinerea de efecte modificate (antagoniste sau de potenţare).

Schema acestor mecanisme de producere este prezentată în tabelul 4 (modificat după Prescott).

Tabelul nr. 4

Mecanisme de producere a interacţiunilor medicamentoase

Interferenţe cu absorbţia	— modificări ale *p*H-ului gastro-intestinal; — efecte asupra motilităţii gastro-intestinale; — efecte de fixare sau chelare; — efecte toxice asupra tractului digestiv; — efecte prin mecanism neelucidat.
Interferenţe cu distribuţia	— competiţie pentru proteinele transportoare.
Interferenţe la nivelul receptorului	— antagonism: — competitiv — parţial — multiplu.
Interferenţe de acţiune	— potenţare — reducere
Interferenţe de transport, intracelular	— modificări ale captării aminelor de către neuronii adrenergici
Interferenţe metabolice	— inhibarea metabolizării — intensificarea metabolizării
Modificări ale fluxului sanguin hepatic	
Interferenţe la nivelul excreţiei:	— inhibarea în grade variabile a eliminării — modificări ale *p*H-ului urinar
Modificări ale balanţei electrolitice	— modificări ale electroliţilor.
Interferenţe diverse	— inhibarea MAO — antagonismul agenţilor antibacterieni — mecanisme neelucidate.

Scanned with OKEN Scanner

La nivelul tractului gastrointestinal se poate diminua ritmul de absorbţie a unei substanţe active, sau chiar se poate împiedica absorbţia, datorită:

— formării de complexe insolubile;
— absorbţiei principiului activ pe un suport insolubil;
— modificării unor parametri fiziologici ai absorbţiei (*p*H, motilitate etc.).

Cîteva exemple edificatoare:

— dicarbonatul de sodiu reduce absorbţia tetraciclinelor;
— propantelina încetineşte absorbţia paracetamolului şi a litiului din tablete;
— imipramina întîrzie absorbţia fenilbutazonei;
— amitriptilina şi nortriptilina cresc biodisponibilitatea dicumarolului;
— gelul de hidroxid de aluminiu scade absorbţia izoniazidei;
— Fe^{2+}, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Al^{3+} reduc absorbţia tetraciclinelor;
— cholestiramina reduce absorbţia warfarinei, tiroidei, digitoxinei;
— PAS-ul şi neomicina pot determina sindroame de malabsorbţie;
— fenobarbitalul reduce absorbţia griseofulvinei.

La nivelul proteinelor plasmatice există posibilitatea competiţiei pentru proteinele transportoare, în funcţie de gradul de afinitate pentru acestea. Este cunoscut faptul că un medicament este activ numai în stare liberă, de aceea eliberarea bruscă a unei cantităţi mari de pe aceste proteine (ca urmare a „concurenţei" exercitate de o substanţă activă cu o afinitate mai mare), poate duce la o intensificare a efectului farmacodinamic şi chiar la apariţia de efecte adverse. Cîteva exemple:

— dicumarolul deplasează tolbutamida de pe proteinele plasmatice, determinînd hipoglicemie severă;
— salicilaţii deplasează methotrexatul, potenţîndu-i acţiunea;
— fenilbutazona deplasează fenitoina, potenţîndu-i acţiunea.

La nivel de receptor se realizează numeroase competiţii, substanţele cu afinitate mai mare dislocuind de pe receptor substanţe a căror afinitate poate fi mai mică, dar a căror activitate intrinsecă poate fi mare.

Se realizează astfel diferite tipuri de antagonism (antagonism parţial, antagonism competitiv, necompetitiv, multiplu), care, cunoscute de către terapeut, permit evitarea erorilor terapeutice. Exemple se pot da numeroase şi menţionăm antagonismele dintre acetilcolină-atropină, morfină-nalorfină (sau naloxon), izoprenalină-propranolol ş.a.

Interferenţele de acţiune includ exagerarea unor efecte sau reducerea lor pentru substanţele active care acţionează în acelaşi loc sau asupra aceluiaşi proces fiziologic. Există numeroase date ce atestă potenţarea efectelor medicamentelor deprimante ale sistemului nervos central de către alcool, unele antihistaminice sau antidepresive triciclice, după cum efectul antihipertensiv al medicaţiei clasice este accentuat prin utilizarea concomitentă de tranchilizante, anestezice sau diuretice. Exemplele se pot înmulţi, dar considerăm mai judicioasă trecerea lor sistematică în revistă la tratarea interacţiunilor grupului respectiv de medicamente.

Interferenţele de transport intracelular cuprind mai ales perturbarea proceselor de captare a aminelor de către neuronii adrenergici. Prin acest mecanism se explică antagonizarea acţiunii hipotensive a guanetidinei, cînd se asociază cu clorpromazină sau antidepresive triciclice.

Interferenţele metabolice sînt numeroase, destul de bine studiate şi uneori, utile în terapeutică. Astfel, inhibarea metabolismului unei sub-

Scanned with OKEN Scanner

stanțe active de către o altă substanță activă, avînd ca rezultat o creștere a efectului primei substanțe, este un mecanism bine cunoscut și chiar cu rezonanță terapeutică (de exemplu, utilizarea unor inhibitori de colinesterază, în intenția de a prelungi acțiunea acetilcolinei, sau, utilizarea xantinelor — substanțe ce inhibă metabolizarea AMP-ului — concomitent cu amine beta-stimulante ș.a.).

Pe de altă parte, se cunosc interacțiuni metabolice inhibitorii avînd drept consecință efecte toxice, uneori fatale. Astfel, 6-mercaptopurina este metabolizată de către xantinoxidază, enzimă care la rîndul ei este inhibată de allopurinol. Administrarea concomitentă a acestor două substanțe (sau a azothioprinei, care în organism se transformă în 6 mercaptopurină) a dus la efecte toxice letale, deoarece medicii nu au ținut seama de posibilitatea acestei interacțiuni. Ca exemple de interacțiuni inhibitorii mai cităm: inhibarea metabolismului tolbutamidiei de către fenilbutazonă și cloramfenicol; inhibarea metabolismului difenilhidantoinei de către izoniaziadă; blocarea neuromusculară prelungită după administrarea concomitentă de succinilcolină și procaină; sindrom „antabuse-like", în urma consumului de alcool de către pacienții care iau metronidazol ș.a.

De o importanță deosebită sînt acele interferențe datorite unor procese de stimulare a metabolismului substanțelor active la nivel hepatic. În acest context, prin descoperirea procesului de inducție enzimatică, a fost posibilă explicarea unor fenomene de mult cunoscute în farmacoterapie, cum este, de exemplu, toleranța la unele medicamente.

Lista substanțelor active cu proprietăți inductoare este foarte lungă, ea cuprinzînd nu numai medicamente (barbiturice, anticonculsivante, analgezice-antipiretice etc.), ci și alte substanțe active din mediul extern (alcool, DDT etc.).

Interacțiunile prin intermediul inductorilor enzimatici au implicații clinice foarte variate. Astfel, dacă toxicitatea la un medicament este datorită metaboliților săi, este de așteptat ca ea să fie crescută, dacă s-a administrat anterior o substanță cu proprietăți de inductor enzimatic.

Pe de altă parte, pretratamentul cu un inductor poate fi util, dacă substanța administrată acționează prin intermediul unor metaboliți activi.

Fluxul sanguin hepatic poate deveni un factor important în cadrul interacțiunilor medicamentoase, în special la pacienții aflați în servicii de reanimare, la care administrarea i.v. de substanțe cu acțiune cardiovasculară determină modificări de debit cardiac și de calibru vascular, cu consecințe directe și asupra circulației hepatice. Este cunoscut faptul că propanololul, reducînd debitul cardiac, scade fluxul sanguin hepatic și reduce atît ritmul de metabolizare propriu, cît și al altor substanțe administrate concomitent. Invers, o creștere a debitului cardiac este dată de către glucagon sau izoprenalină, substanțe care în felul acesta favorizează metabolizarea mai rapidă a unor medicamente administrate concomitent (ex. propranolol).

La nivelul excreției renale este posibil ca mai multe substanțe active (sau metaboliții acestora) să fie în competiție în cadrul procesului activ de secreție în tubul proximal.

Această competiție poate fi exploatată în terapeutică (de exemplu în cazul probenecidului, utilizat pentru întîrzierea excreției renale a penicilinei sau altor substanțe), dar poate sta și la baza apariției de fenomene toxice (prin competiție, atît pentru legarea de proteine plasmatice, cît și

Scanned with OKEN Scanner

la nivel renal). Dintre substanțele, a căror interacțiune la nivelul excreției poate determina fenomene toxice, amintim sulfamidele, acetazolamida, diureticele tiazidice, diazoxidul, sulfinpirazona, penicilina, fenilbutazona, methotrexatul, dicumarolul ș.a.

Substanțele, care prin eliminare determină schimbări în *pH*-ul urinar, pot influența eliminarea altor medicamente administrate concomitent. Astfel, amfetamina se elimină mai rapid, dacă a fost administrată după acid ascorbic și mai lent, dacă anterior s-a administrat acetazolamidă sau dicarbonat de sodiu, care alcalinizează urina.

Modificări ale balanței hidroelectrolitice se pot produce sub influența unor substanțe capabile să rețină sodiul și apa, sau a celor care determină dezechilibrări ionice. Din prima categorie vom menționa fenilbutazona, care, avînd capacitatea de a reține apa, antagonizează acțiunea medicamentelor antihipertensive, făcînd să eșueze tratamentul, iar din a doua categorie menționăm hipokaliemia produsă de unele diuretice care compromit acțiunea antiaritmică a fenitoinei, chinidinei sau procainamidei.

Inhibarea monoaminooxidazei (MAO) duce la o sensibilitate crescută la catecolamine a pacientului care a primit ca medicație substanțe inhibitoare ale acestei enzime de metabolizare a catecolaminelor. De aceea, orice substanță capabilă să acționeze prin eliberarea noradrenalinei din diversele locuri de stocaj (exemplu amfetamina sau tiramina) poate determina apariția unor fenomene clinice dramatice, ca hipertensiune severă, insuficiență ventriculară stîngă sau hemoragie cerebrală, deseori letală. Dacă se ține seama că tiramina este conținută în brînzeturi fermentate, heringi marinați, vinuri roșii seci (tip Chianti) și că de obicei această substanță nu ajunge în circulația generală, fiind inactivată de către MAO în mucoasa digestivă și la nivel hepatic, se înțelege mecanismul prin care se produc tulburările descrise mai sus la un pacient care, aflat sub tratament cu inhibitori MAO, consumă din alimentele menționate. În cazul declanșării unor astfel de fenomene se recomandă administrarea de urgență a unui blocant alfa-adrenergic (fenoxibenzamina, fentolamina).

Interacțiuni cu consecințe neplăcute au mai fost semnalate la administrarea inhibitorilor MAO după analgezice narcotice (petidina), anestezice, antidepresive triciclice și s-au manifestat prin agitație, hiperpirexie, convulsii și comă.

Nu trebuie omisă, de asemenea, observația că inhibitorii MAO potențează acțiunea insulinei.

INTERACȚIUNILE ANTIBIOTICELOR

Interacțiunile antibioticelor și agenților chimioterapeutici sînt numeroase și de foarte multe ori utile. Pentru antibiotice se urmărește ca asocierea să realizeze un efect sinergic, bactericid, în tratamentul infecțiilor severe cu etiologie „mixtă", a mutanților rezistenți sau pentru prevenirea micozelor postantibiotice.

Din păcate nu întotdeauna aceste asocieri sînt justificate și, mai rău, uneori se administrează asocieri antagoniste, care fac să eșueze tratamentul și să crească numărul de efecte adverse. Deși problema interacțiunilor antibioticelor și agenților chimioterapeutici este deja competent tratată de alți autori, socotim util a sublinia că este necesar:

Scanned with OKEN Scanner

a) să se evite asocierea dintre un antibiotic bactericid, din grupul penicilinei, cu un bacteriostatic cu spectru larg (ex. tetraciclina sau cloramfenicolul), deoarece ultimele împiedică acțiunea primelor;

b) să nu se asocieze două sau mai multe antibiotice din grupul oligozaharidelor sau polipeptidelor, deoarece își sumează efectele nefro- și ototoxice;

c) să nu se asocieze două antibiotice cu spectru larg, deoarece asocierea prezintă riscul unei disbacterioze grave;

Încercarea de sistematizare a interacțiunilor medicamentoase, pe bază de mecanism de producere, are deficiența de a nu include o serie de interacțiuni, al căror mod de realizare rămîne deocamdată neexplicat. Aici se include inhibarea de către spironolactonă a proprietăților de cicatrizare a ulcerelor de către carbenoxolon, antagonizarea acțiunii levodopa de către vit. B_6 și altele.

Se poate presupune că mai există numeroase alte interacțiuni, care nu au fost deocamdată semnalate și numărul lor crește în raport direct cu creșterea numărului de medicamente. În aceste condiții, fără a cere medicului să cunoască toate interacțiunile posibile (pe care la nevoie, le poate găsi în lucrările menționate la începutul acestei prezentări), se impune totuși să nu fie uitate acelea care pot determina reacții fatale la bolnavii pe care îi are în tratament. Din fericire, acestea nu sînt prea multe, implicînd mai ales anticoagulantele, digitalicele, hipoglicemiantele și citostaticele, astfel că ele pot fi reținute și un accident iatrogen poate fi evitat.

INTERACȚIUNILE ANTIHIPERTENSIVELOR

Interacțiuni ale preparatelor cu rezerpină

Cu glicozizii digitalici

Efecte: aritmii cardiace *(E)*
- — tahicardie atrială
- — bigeminism ventricular
- — fibrilație arterială

Mecanism: rezerpina determină inițial eliberarea de catecolamine *(M)* din rezerve și acest fapt ar duce la aritmii.

Atitudine: nu se vor da doze mai mari de rezerpină la pacienți deja *(A)* digitalizați:

Cu Levodopa (L-DOPA)

E = eșuarea tratamentului cu L-DOPA în parkinsonism

M = rezerpina ar avea capacitatea de a elibera (goli) rezervele de dopamină din creier, efect opus acțiunii preparatului Levodopa.

A = nu se va da rezerpină la cei ce primesc L-DOPA.

Cu IMAO

E = excitație și hipertensiune la pacienții care au primit rezerpină după un tratament cu inhibitori de MAO.

M = inhibînd MAO, se favorizează acumularea de N.A. în veziculele presinaptice. Dacă rezerpina este administrată ulterior, se produce o bruscă eliberare din vezicule cu răspuns exagerat.

A = nu se va da rezerpină după MAO. A nu se uita că ambele substanțe au efect persistent, chiar după eliminare.

Scanned with OKEN Scanner

Interacțiuni ale preparatelor cu metildopa

Cu efedrina

E = midriaza efedrinică este descrescută la pacienții ce primesc metildopa.

M = ca fals neurotransmițător, metildopa înlocuiește N.A. în vezicule, avînd o activitate slab agonistă. Efedrina, eliberînd mediatorul din vezicule, și efectul la nivelul receptorului va fi considerabil micșorat.

A = a se cunoaște fenomenul pentru a se evita.

Cu antidepresivele triciclice

E = creșterea tensiunii la pacient hipertensiv aflat în tratament cu metildopa.

M = necunoscut.

A = supravegherea atentă a bolnavului, deoarece nu toți pacienții prezintă efectul advers.

Cu levodopa

E = după unii autori tratamentul cu levodopa eșuează în Parkinson, dar e posibil un efect aditiv în scăderea TA.

M = prin înlocuirea dopaminei cu metildopamină care pare mai puțin activă.

A = a se evita combinația.

Cu fenotiazinele

E = criză hipertensivă la pacienții care primesc trifluoperazină (Stelazine) pentru lupus eritematos sistemic.

M = fenotiazinele blochează recaptarea alfa-metil-N.A. în neuronii adrenergici, determinînd HTA.

A = de urmărit atent evoluția TA la pacienți cu această combinație.

Interacțiuni ale preparatelor de guanetidină

Cu etanolul

E = accentuarea hipotensiunii ortostatice la guanetidină.

M = etanolul produce vasodilatație accentuînd fuga sîngelui în porțiunea inferioară a corpului.

A = interzicerea alcoolului: supravegherea pacientului.

Cu antidepresivele triciclice (Imipramina)

E = înlăturarea efectului hipertensiv la pacienți cu hipertensiune arterială.

M = antidepresivele triciclice inhibă captarea guanetidinei în neuronii adrenergici (inhibă și recaptarea N.A.)

A = se va întrerupe unul din medicamente iar celălalt se va înlocui cu altul mult mai puțin nociv.

Cu IMAO

E = anularea efectului hipotensiv

M = posibil împiedicarea depleției de catecolamine și invers, HTA la un pacient ce primește IMAO și se adaugă guanetidină

A = atenție la asociere (control TA) în ambele sensuri.

Cu haloperidolul

E=anularea efectului hipotensiv.

M=necunoscut.

A=de urmărit evoluția TA în timpul asocierii.

Scanned with OKEN Scanner

Cu fenotiazinele

E=exacerbarea hipertensiunii la administrarea clorpromazinei (100 mg/zi).

M=clorpromazina inhibă captarea guanetidinti în neuron.

A = supravegherea pacientului și a dozei de guanetidină.

Interacțiuni ale preparatelor de Bethanidină

Cu antidepresivele triciclice

E = anularea efectului hipotensiv pentru un timp ce se prelungește după încetarea asocierii.

M= antidepresivele triciclice inhibă captarea bethanidinei la locul de acțiune în neuronul adrenergic.

A = nu se vor da antidepresive la pacienții sub bethanidină, sau se va schimba agentul hipotensiv (dar nu cu guanetidină sau debrisoquin).

Interacțiuni ale preparatelor cu Debrisoquin (Declinax)

Cu antidepresivele triciclice (același mecanism ca mai sus)

INTERACȚIUNILE DIURETICELOR

Interacțiuni ale diureticelor tiazidice

Cu colestiramina (Questran)

E = un oarecare efect inhibitor asupra absorbției clorotiazidei.

M= colestiramina e o rășină schimbătoare de ioni care fixează medicamentele acide (ex. tiazidele) în tubul digestiv.

A = Se vor administra tiazidele cu cel puțin o oră înaintea colestiraminei.

Cu corticosteroizii

E=apariția hipopotasemiei la numeroși pacienți supuși interacțiunii.

M= Tiazidele fiind eliminatoare de potasiu, această eliminare crește excesiv în prezența corticosteroizilor.

A = Se va urmări potasemia încercînd a se echilibra electrolitic bolnavul.

Cu carbonatul de litiu

E = creșterea nivelului seric al litiului pînă la apariția de fenomene toxice.

M= tratamentul prelungit cu tiazide determină o creștere compensatorie a reabsorbției în tubul proximal a sodiului și *litiului*.

A = se va urmări nivelul seric al litiului în timpul tratamentului iar asocierea va fi evitată.

Cu miorelaxantele (curarizante)

E = intensificarea și prelungirea curarizării.

M= inducînd eliminarea potasiului, tiazidele favorizează răspunsul la tubocurarină și galamină.

Scanned with OKEN Scanner

A = intervențiile chirurgicale la pacienți primind tiazide se vor face ținînd seama de intensificarea efectului curarizant și de lipsa de răspuns (sau scădere) la vasoconstrictoare.

Interacțiunile furosemidei (Lasix)

Cu clofibratul (Atromid-S)

E = dureri musculare, senzație de amorțeală și o creștere marcată a diurezei la pacienți cu sindrom nefrotic la care se administrează asociația.

M = Cele două medicamente sînt competitive pentru albuminele plasmatice care, fiind insuficiente în sindromul nefrotic, permit creșterea concentrației medicamentelor libere pînă la nivelele toxice.

A = Se va evita asocierea la pacienți cu hipoalbuminemie.

Cu corticosteroizii

E = fenomene de hipokaliemie.

M = sumarea eliminării de potasiu.

A = Se va urmări și echilibra ionic pacientul.

Cu curarizantele

E = efecte de potențare a curarizării.

M = Lasix-ul seamănă din punct de vedere structural cu tiazidele și, ca și acestea, prin eliminarea de potasiu favorizează intensificarea acțiunii curarizantelor.

A = se recomandă ca furosemida să fie întreruptă înainte de operație (cu o săptămînă la administrarea orală și cu două zile la cea parenterală).

Interacțiunile spironolactonei (Aldactone)

Cu clorura de amoniu

E = fenomene de acidoză la pacient ce a primit Aldactone, NH_4Cl, KCl.

M = Spironolactona acționează inhibînd aldosteronul și, în felul acesta, împiedică rinichiul să secrete ioni de hidrogen; dacă la aceasta se mai adaugă și doze acidifiante de clorură de amoniu se produce acidoză sistemică.

A = se va evita asocierea sau se va supraveghea apariția simptomelor de acidoză.

Cu antipirina

E = scăderea semnificativă a duratei de acțiune a antipirinei.

M = spironolactona accelerează metabolizarea hepatică a antipirinei (demonstrat pe adulți sănătoși).

A = cunoașterea fenomenului și posibilitatea de a accelera și metabolizarea altor medicamente.

Cu clorura de potasiu

E = hiperkaliemii severe sau fatale, mai ales la pacienții cu insuficiență renală.

Scanned with OKEN Scanner

M = Spironolactona conservă potasiul și asocierea de KCl duce la nivele toxice.

A = combinația spironolactonă-clorură de potasiu a fost utilizată cu succes pentru a trata hipokaliemiile severe. Totuși, nu trebuie uitat faptul că este necesară o supraveghere foarte atentă pentru a nu apărea hiperkaliemia. La pacienții cu azotemie crescută asociația e contraindicată.

Notă — același mecanism e valabil pentru Triamteren (Dyrenium)

Cu salicilații (aspirina)

E = aspirina inhibă eliminarea de sodiu dată de spironolactonă, anulînd astfel efectul diuretic.

M = aspirina ar acționa competitiv pe receptorul pentru aldosteron, înlăturînd spironolactona fixată.

A = producătorii spironolactonei susțin că efectul nu este semnificativ.

Interacțiunile acetazolamidei (Diamox)

Cu carbonatul de litiu

E = eșecul terapiei cu litiu.

M = blochează reabsorbția litiului din tubul proximal.

A = Se va ține seama de această asociație.

Interacțiunile acidului etacrinic (Edecrin)

Cu carbonatul de litiu

E = intoxicația cu litiu.

M = acidul etacrinic scade eliminarea de litiu în condițiile depleției de Na.

A = se va evita administrarea de acid etacrinic la pacienți ce primesc carbonat de litiu, mai ales dacă au și restricție de sare. Se vor face determinări ale litiului seric.

INTERACȚIUNI FARMACOLOGICE ALE ETANOLULUI

Una dintre întrebările obișnuite pe care pacientul le adresează medicului după prescrierea unui tratament este „Doctore, cît iau tratamentul prescris pot să beau un pahar?"

Răspunsul la această întrebare nu poate fi standardizat și trebuie să țină seama atît de posibilele interacțiuni dintre medicamente și alcool precum și de impactul psihologic pe care l-ar avea o interdicție totală.

Experiențele clinice și de laborator au evidențiat apariția de reacții adverse, uneori dramatice, ca rezultat al asocierii alcoolului la unul sau mai multe medicamente.

Semnificația clinică a asocierii și, unde este cunoscut, mecanismul de acțiune, sînt sistematizate în paragrafele ce urmează, cu mențiunea că numărul crescînd de grupe de medicamente noi poate oferi oricînd prilejul unor interacțiuni deocamdată nesemnalate.

Scanned with OKEN Scanner

Interacţiuni cu medicamente utilizate în tratamentul afecţiunilor cardiovasculare

Nitroglicerina. Utilizarea în combinaţie a nitroglicerinei şi alcoolului determină o scădere a tensiunii arteriale prin sumarea efectului vasodilatator, fapt ce l-a determinat pe Shafer să atragă atenţia asupra posibilităţii de apariţie a unui colaps cardiovascular în urma acestei interacţiuni (1972).

Guanetidina. Asocierea de băuturi alcoolice în timpul tratamentului de gunetidină accentuează hipotensiunea ortostatică observată după acest agent (Hansten 1976).

Inhibitori ai MAO. Nu dispunem de informaţii care să ateste o interacţiune directă între alcool şi inhibitorii monoaminooxidazei (Iproniazida, Nialamida, Pargilin, Tranilcipramina), dar prezenţa în unele băuturi alcoolice a unor cantităţi mari de tiramină (de exemplu în vinuri tip Chianti) poate declanşa crize hipertensive uneori fatale.

Deoarece în prezenţa IMAO tiramina nu se mai metabolizează în intestin şi se absoarbe declanşînd reacţii presoare exagerate, este prudent a se interzice pacienţilor băuturile alcoolice în timpul tratamentului cu aceşti compuşi.

Anticoagulante orale. Experienţa clinică indică o creştere a efectului anticoagulantelor orale, deşi studii clinice de control al acestui fenomen lipsesc deocamdată. Pe de altă parte sînt de menţionat observaţiile lui Udall (1969), care arată că alcoolicii cronici metabolizează mai repede warfarina decît nebăutorii, deoarece alcoolul acţionează ca o substanţă stimulatoare a enzimelor hepatice microzomale (Anon. 1969).

Tolazolina inhibă într-o oarecare măsură aldehid-dehidrogenaza, fapt care ar putea da o reacţie tip Antabuse dar deocamdată nu există confirmări clinice semnificative (Hansten 1976).

Interacţiuni cu medicamente cu acţiune asupra SNC

Barbiturice. Interacţiunea dintre alcool şi barbiturice este complexă şi nu pe deplin elucidată. Ambele sînt substanţe depresive ale SNC, asocierea lor avînd efecte aditive.

În intoxicaţia combinată (alcool plus barbiturice) s-a observat că alcoolul inhibă metabolismul pentobarbitalului (Rubin, 1970). Pe de altă parte, acelaşi metabolism este intensificat la alcoolicii cronici (Misra, 1971) ca urmare a unui fenomen de inducţie enzimatică.

Un fapt interesant, dar al cărui mecanism nu a fost deocamdată explicat, este scăderea concentraţiei alcoolului în sînge sub influenţa fenobarbitalului (Moued 1972, Mezey, 1974).

Cloralhidratul. Substanţă cu calităţi hipnotice, inhibă metabolismul etanolului determinînd astfel un efect depresiv sinergic asupra SNC. Există cercetări care atestă scăderea performanţelor motorii complexe sub influenţa asociaţiei cloralhidrat-etanol, scădere semnificativ mai mare decît atunci cînd se utiliza fiecare substanţă separat.

Alte efecte semnalate în urma acestei asocieri constau în tahicardie, cefalee şi înroşirea feţei (Hansten, 1976).

Glutetimida (Noxiron) în asociere cu etanolul determină creşterea alcoolemiei şi scăderea nivelului ei plasmatic, printr-un mecanism neelucidat. Deoarece ambele substanţe sînt deprimante ale SNC, clinicianul trebuie să avizeze pacientul asupra unor posibile efecte adverse.

Scanned with OKEN Scanner

Fenotiazinele realizează de asemenea un efect aditiv în asociere cu etanolul, fapt ce determină scăderea semnificativă a performanțelor motorii complexe (conducere auto de exemplu) (Milner 1971).

Diazepamul ca și alte benzodiazepine exercită efecte depresive crescute asupra SNC cînd este administrat concomitent cu etanolul, efecte care duc la scăderea capacității de a exercita acțiuni care cer promptitudine și finețe, sau reacții imprevizibile.

Meprobamatul este împiedicat de către alcool să se metabolizeze, în cazul intoxicației acute cu etanol și meprobamat, fapt ce determină o creștere a activității deprimante asupra SNC. Pe de altă parte, alcoolul în administrare cronică determină prin inducție enzimatică accelerarea metabolizării meprobamatului.

Antidepresive triciclice: Imipramina (Tofranil), Trimeprimina (Surmontil), Nortriptilina. Informațiile clinice privind asocierea alcoolului în timpul tratamentului cu antidepresive triciclice merg de la semnalarea unor accentuate tulburări gastro-intestinale (Milner, 1969) pînă la moarte (Lockett, 1965). Este de asemenea scăzută semnificativ capacitatea de conducere auto (mai puțin pentru doxeprin — Sinequan[R]) (Hansten, 1976.)

Interacțiuni cu chimioterapice și antibiotice

Etionamida. Hansten (1976) menționează un caz în care asocierea alcoolului în timpul tratamentului cu acest agent antituberculos a dus la apariția unei reacții psihotoxice.

Furazolidona inhibă aldehiddehidrogenaza, oferind astfel posibilitatea ca în asocierea cu alcoolul să apară simptomele reacției tip Antabuse.

— *Izoniazida* (HIN) este mai rapid metabolizată la alcoolici decît la nealcoolici, ceea ce ar explica acțiunea sa mai slabă la bolnavii din prima categorie (Hansten, 1976).

— *Metronidazolul* acționează printr-un mecanism asemănător furazolidonei cînd este asociat cu alcoolul. În plus, la pacienții care realizează această asociere se constată și o scădere a dorinței de a bea, fenomen deocamdată neexploatat terapeutic.

— *Quinacrina (Atebrina)* ar acționa în asociere cu alcoolul tot printr-o reacție tip Antabuse, dar nu există încă suficiente date clinice care să ateste aceasta, după cum nu există nici pentru *cloramfenicol,* la care s-a incriminat de asemenea capacitatea de a inhiba alcooldehidrogenaza, favorizînd astfel acumularea de acetaldehidă în urma ingestiei de etanol.

Interacțiuni diverse

Disulfiramul (Antabuse) este o substanță a cărei interacțiune cu etanolul este cunoscută și utilizată în curele de dezalcoolizare. Substanța favorizează acumularea de acetaldehidă în urma ingestiei de etanol, și este atît de activă încît chiar 7 ml de alcool declanșează o reacție medie (înroșirea feței, transpirație, senzație de greață și vomă). Doze mari de alcool determină reacții de o severitate crescîndă, pînă la moarte (Fernandez, 1972).

Scanned with OKEN Scanner

Este necesar, de asemenea, să se atragă atenția pacienților care au urmat o cură de dezalcoolizare să evite orice preparat farmaceutic ce conține ca adjuvant sau excipient alcoolul.

Salicilații asociați cu alcoolul ar putea crește riscul sîngerărilor gastrointestinale, mai ales cînd dozele de salicilați sînt mari și pacientul are predispoziție spre hemoragii. În mod obișnuit însă aceste reacții nu se observă, ba mai mult, doze relativ mici de acid acetil salicilic (sub 0,5 g) unele efecte neplăcute ale ingestiei de alcool (greața, vomă, cefalee) sînt îndepărtate prin interferența cu metabolismul prostaglandinic (vezi capitolul de Farmacodinamie a etanolului).

Bibliografie

1. Balant L. — Médicine et Hygiène, 1977, n. 1233, 1018—1032.
2. Brater D. C. în Progress in Drug Research, vol. 25, ed. E. Jucker, Birkhäuser, Verlag Basel, 1981, p. 133—159.
3. Crooks J., Stevenson I. H., Shepherd A. M. M., Moir D. C. — în *Drug Interactions*, ed. D. G. Grahame-Smith, Oxford, 1975, p. 3—13.
4. Dobrescu D. — *Interacțiuni ale medicamentelor*, Ministerul Sănătății, București, 1977.
5. Ehrenpries S. — în *Progress in Drug Research*, vol. 14, ed. E. Jucker, Birkhäuser Verlag Basel, 1970, p. 59—139.
6. Fernandez D. — New. Engl. J. Med. — 1972, 286, 610.
7. Fingl E., Woodbury D. M. — în *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. a V-a, Ed. Goodman L. S. și Gilman A., Mac Millan — Publ. Co. Inc. New-York, 1975, p. 1—47.
8. Fujimoto J. M. — în *Practical Drug Therapy*, ed. Wang I. H., J. B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1979, p. 11—24.
9. Goth A., *Medical pharmacology*, The C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1978, p. 7—14.
10. Hansten P. D., *Drug Interactions*, ed. a III-a, Ed. Lea și Febiger, Philadelphia.
11. Laurence D. R., Bennet P. N. — *Clinical pharmacology*, ed. a V-a, Churchil Linvingstone, Edinburg, London, New York, 1980.
12. Manolescu Em. — în *Produse farmaceutice*, București, 1978, p. 5—15.
13. Mezey E., Robles E. A. — Gastroenterology, 1974, 66, 248.
14. Milner G., Landauer A. A. — Br. J. Psychiatry, 1971, 118, 351.
15. Misra P. S. — Am. J. Med. — 1971, 41, 346.
16. Mould G. P. — J. Pharm. Pharmacol., 1972, 24, 894.
17. Murdoch-Ritchie J. — în *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. a VI-a, Mac Millan, 1980, p. 381—382.
18. Oates J. A., Wilkinson G. R. — în *Harrison' Principles of Internal Medicine*, ed. a VIII-a Mc.Graw-Hill Kogakusha Ltd, Tokyo, 1977, p. 334—345.
19. Prescott L. F. — în *Drug Treatment*, ed. G. S. Avery Addis Press, Sydney, 1976, p. 193—213.
20. Prescott L. F., Nimme W. S., Heading R. C. — în *Drug Interactions* ed. D G. Grahame-Smith, London, 1975, p. 43—51.
21. Rubin E. — Am. J. Med., 1970, 49, 801.
22. Shafer N. — New. Engl. J. Med., 1972, 286, 610.
23. Testa B. — Médicine et Hygiène, 1977, n. 1233, 1001—1017.
24. Venulet J., Fabre J. — în *Thérapeutique médicale*, ed. J. Fabre, Flamarion, Paris, 1978, p. 81—93.

Scanned with OKEN Scanner

20.

NEOPATOLOGIE MEDICAMENTOASĂ

Progresele obținute în terapeutică în urma folosirii medicamentelor moderne au dus la următoarele aspecte:

— ameliorarea evoluției și chiar dispariția unor boli;
— modificarea patologiei unor boli cunoscute ca:
  — ulcer gastro-intestinal;
  — TBC;
  — sifilis;
  — pneumonii etc.
— apariția de infecții chimiorezistente;
— creșterea ca frecvență a:
  — infecțiilor micotice (ex. candidoze);
  — bolilor virale;
— apariția unei patologii noi legate direct de medicament.

În cadrul acestei succinte prezentări ne vom axa în special pe ultimul aspect menționat, subliniind totuși și importanța celorlalte. În cadrul neopatologiei se pot întîlni sindroame, boli sau numai simptome datorite utilizării medicamentelor, atît în scop diagnostic, cît și în scop terapeutic. În cele ce urmează vom trece în revistă (schematic) cîteva dintre ele.

Hipertermiile medicamentoase pot apărea după:

— glucoză (soluții perfuzabile contaminate cu pirogeni);
— sulfamide;
— antibiotice;
— calciu;
— procainamidă;
— heparină.

Suprimarea tratamentului de obicei înlătură accidentul hipertermic.

Sindromul pseudoinfecțios de origine medicamentoasă

Diagnostic:

— hipertermie prelungită, uneori cu oscilații care imită febra septică;
— nu pare a avea o legătură directă cu administrarea medicamentului;
— uneori însoțită de erupții cutanate eritematoase maculopapuloase (elementul care ușurează diagnosticul, alături de o amănunțită anamneză farmacoterapeutică);

Scanned with OKEN Scanner

— apare la administrare îndelungată de:
— piramidon;
— hormoni steroizi;
— antibiotice;
— sulfamide.

Sindromul de sensibilizare la medicamente a fost trecut în revistă la studiul reacțiilor adverse.

Pseudoreumatismul medicamentos apare la:
— tranchilizante;
— sulfamide;
— antibiotice;
— fenilhidrazină;
— steroizi — de la artralgii difuze, la „colagenopatia cortizonică" și se manifestă prin:
— artralgii,
± hipertermie,
± fluxiune articulară

Tulburări de nutriție de origine medicamentoasă:
— cașexii postmedicamentoase apar la: digitală, ipeca, untură de pește, vitamina D, antibiotice, fenacetina, diuretice mercuriale, bromuri. Aceste substanțe dau anorexie ce evoluează și postterapeutic, ducînd la această stare care se pretează la diagnosticul diferențial cu cașexia infecțioasă sau neoplazică.

Neopatologie respiratorie:
— Accese astmatice și sincope respiratorii după aerosoli, sau instilații nazale repetate la copii.
— Pseudocoriză după: cortizon, rezerpină, iod.
— Oleoame pulmonare cu aspect pseudoneoplazic, după preparate uleioase.
— Edeme pulmonare acute medicamentoase (iod).
— Stop respirator medicamentos.

Neopatologie cardiovasculară:
— Sindromul de hipertensiune ortostatică:
— inhibitori MAO;
— ganglioplegice;
— guanetidină;
— hidrazinoftalazine;
— Șocul și colapsul medicamentos;
— Sincopele circulatorii postterapeutice la medicamente care scad debitul cardiac cu perfuzie cerebrală redusă și hipotensiune arterială;
— Hipertensiuni terapeutice după:
— DOCA;
— ACTH;
— corticoizi;
— adrenalină;
— efedrină;
— rinofug.

Tulburări ale balanței hidroelectrolitice:
— Intoxicație hidrică — cortizoni;
— Deshidratare globală — „high ceiling diuretics"

Scanned with OKEN Scanner

— Modificări ionice. De exemplu:

Acidoza lactică datorită biguanidelor apare ca urmare a creşterii acidului lactic la persoane care luau medicamente antidiabetice de tipul Phenphormina (Insoral), Metformina (Meguan), dar apare şi la alte substanţe ca alcool etilic, salicilaţi, care măresc producerea de lactaţi sau blochează metabolismul hepatorenal al acestora.

Simptome: inapetenţă, dureri musculare, oboseală, greţuri, vărsături, alterarea stării generale, respiraţie profundă Küssmaul.

Deci nu se va da *Meguan* în:

— insuficienţe renale cu creatinina mai mare de 2 mg‰ în sînge;

— afecţiuni ce se însoţesc de hipoxie parţială sau generală (insuficienţă respiratorie, insuficenţă cardiacă, ciroză, ateroscleroză generalizată, şoc, sarcină).

Se preferă întreruperea Meguanului şi introducerea insulinei.

Tratament:

— administrarea de soluţie de bicarbonat de sodiu;
— dializă;
— diuretice puternice;
— insulinoterapie la diabetici.

Aspecte noi de patologie sanguină (exemple):

— Anemii medicamentoase;
— Anemii hemolitice toxice;
— Anemii aplastice şi panmieloftizie (cloramfenicol);
— Leucopenii terapeutice;
— Agranulocitoză terapeutică;
— Tulburări de coagulare;
— Methemoglobinemii (fenacetina, sulfamide, nitraţi).

Neopatologie digestivă:

— Stomatite carenţiale (+ esofagite);

— Ulcere gastrointestinale şi perforaţii ulceroase nezgomotoase (analgezice, antipiretice, cortizon);

— Pancreatite acute medicamentoase (ex. derivaţi cu iod);

— Hepatite medicamentoase (inhibitori MAO, antidiabetice orale, citostatice, halotan, care pot da uneori, prin impurităţi, hepatonecroze, hepatomegalie, icter cu transaminaze crescute şi alte probe hepatice pozitive;

— Colostaza medicamentoasă:
  — Clorpromazină;
  — PAS;
  — Tireostatice;
  — Steroizi anabolizanţi.

Clinic — tulburări dispeptice, subfebrilitate, prurit, icter, hepatomegalie, cu transaminaza, colesterolul, fosfataza alcalină normale.

— Enterite medicamentoase: „boala laxativelor".

După un abuz de cîţiva ani de laxative, apare o *diaree*, ce are la bază o hipersecreţie iritativă şi care se însoţeşte de *hipokaliemie* — astenie, fenomene paretice musculare, atonie intestinală (mai tîrziu) şi denutriţie, precum şi de *alcaloză hipocloremică* — acidurie (consecinţă a unei lezări a tubilor proximali).

Scanned with OKEN Scanner

Neopatologie renală:

— Glomerulite și glomerulonefrite medicamentoase;
— Nefrite interstiţiale;
— Nefroze:
  — după doză mare de glucoză sau sarcoză hipertonică;
  — după sulfamide.
— Nefrite cu pierdere de sare, la folosirea în exces a diureticelor saline. Semne clinice ale lipsei de sare:
  — astenie;
  — adinamie;
  — hipotensiune;
  — colaps.

Semne de laborator:
  — diabet urinar clorurosodic.

— Nefropatia analgezică:
  — necroza papilelor renale;
  — apare la femei de vîrstă medie care au luat mult timp antinevralgice conţinînd fenacetină și aspirină;
  — se asociază:
    — simptome psihonevrotice; anemie;
    — ulcer gastro-intestinal, și/sau hipertensiune arterială
    — renal: hematurie
    — colici nefrotice
    — infecţii urinare
    — insuficienţă renală.

Fenomenele dispar, dacă se renunţă la administrarea de antinevralgice.

— Predispoziţia la tumori urinare (10% din nefropatii prin abuz de analgezice, cum sînt, de exemplu, fenacetina și aminofenazona). Tumorile mai des întîlnite sînt:
  — corioepiteliomul vezical;
  — sarcom renovezical.

Neopatologie nervoasă:

— Sindroame cerebrale pseudotumorale după doze mari de vitamină D_2, corticoizi, oxitetraciclină, foliculină;
— Pseudoparkinsonism medicamentos;
— Sindroame de tip tetanic sau epileptic în hipocalcemii medicamentoase la:
  — diuretice mercuriale;
  — rășini schimbătoare de ioni;
  — streptomicină;
— Tulburări psihice, de la insomnii pînă la delir, după:
  — neuroleptice, corticoizi, rezerpină,

Alte dereglări produse de medicamente:

— *Tulburări endocrine* (corticoizi, inhibitoare de aldosteron);
— *Boli de colagen* (antibiotice, corticoizi, hidralazină);
— *Farmacotezaurismoze* după: iod, calciu.
— *Accidente produse de utilizarea izotopilor radioactivi:* radioafectare medulară.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, trebuie reținut de către medic faptul că noile forme de boală se pot prezenta cu estomparea simptomatologiei clinice și predominarea tabloului umoral, fapt ce îngreunează diagnosticul și tratamentul, solicitînd medicului o bună stăpînire a diagnosticului diferențial și o documentare farmacologică minuțioasă.

Bibliografie

1. Goth A. — Medical Pharmacology, ed. a IX-a, Mosby Comp., St. Louis, 1978.
2. Hansten P. D. — *Drug interactions*, ed. a III-a, Lea and Feibiger, Philadelphia, 1976.
3. Mihai C. — *Elemente de patologie iatrogenă*, Ed. Med., București, 1964.
4. Panaitescu Gh., Popescu E. A. — *Efecte secundare ale medicamentelor*, Ed. Med., București, 1970.
5. Panaitescu Gh., Popescu E. A. — *Acțiuni adverse medicamentoase*, Ed. Med., București, 1972.

Coli de tipar: 10,75. Format: 16/70×100. Bun de tipar: 13.XI.1982. Nr. plan: 9 218. Ediția: 1982.

Tiparul executat sub comanda nr. 356,
la Întreprinderea Poligrafică „Crișana",
Oradea, str. Moscovei nr. 5.
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner